

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 10 月 31 日 (31.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/085850 A1

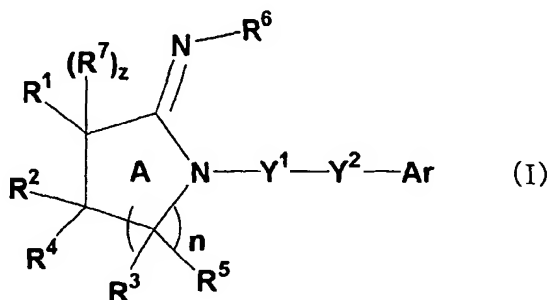
- (51) 国際特許分類: C07D 207/273, A61K 31/40, 31/4015, 31/4025, 31/407, A61P 7/02, 9/10, 9/12, 13/12, 19/10, 29/00, 35/00, 43/00, 9/00, 11/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/03949
- (22) 国際出願日: 2002 年 4 月 19 日 (19.04.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-121829 2001 年 4 月 19 日 (19.04.2001) JP
特願2001-269422 2001 年 9 月 5 日 (05.09.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 鈴木 秋一 (SUZUKI, Shuichi) [JP/JP]; 〒300-1222 茨城県牛久

市 南 7-44-17 Ibaraki (JP). 小竹 真 (KOTAKE, Makoto) [JP/JP]; 〒270-1166 千葉県我孫子市我孫子 144-3-515 Chiba (JP). 宮本 光明 (MIYAMOTO, Mitsuaki) [JP/JP]; 〒300-0811 茨城県土浦市上高津 1610-10 Ibaraki (JP). 川原 哲也 (KAWAHARA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒300-0312 茨城県稲敷郡阿見町南平台 1-12-20 Ibaraki (JP). 梶原 彰治 (KAJIWARA, Akiharu) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前 6-4 Ibaraki (JP). 菱沼 宇春 (HISHINUMA, Ieharu) [JP/JP]; 〒302-0104 茨城県守谷市久保ヶ丘 3-4-8 Ibaraki (JP). 岡野 和夫 (OKANO, Kazuo) [JP/JP]; 〒300-2436 茨城県筑波郡谷和原村絹の台 3-11-8 Ibaraki (JP). 宮澤 修平 (MIYAZAWA, Syuhei) [JP/JP]; 〒302-0127 茨城県守谷市松ヶ丘 2-39-26 Ibaraki (JP). クラーク リチャード (CLARK, Richard) [GB/JP]; 〒300-0845 茨城県土浦市乙戸南 2-20-22 Ibaraki (JP). 尾崎 文博 (OZAKI, Fumihito) [JP/JP]; 〒300-1233 茨城県牛久市栄町 2 丁目 35 番地の 55 Ibaraki (JP). 佐藤 信明 (SATO, Nobuaki) [JP/JP]; 〒300-0844 茨城県土浦市乙戸 1032-19 Ibaraki (JP). 篠田 昌信 (SHINODA, Masanobu) [JP/JP]; 〒300-1249 茨城県稲敷郡茎崎町若葉 4-1 Ibaraki (JP). 鎌田 厚 (KAMADA, Atsushi) [JP/JP]; 〒300-1216 茨城県牛久

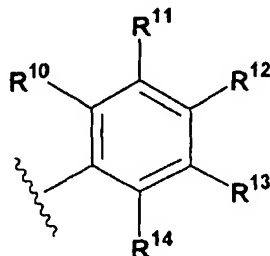
[続葉有]

(54) Title: CYCLIC AMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: サイクリックアミジン誘導体



(57) Abstract: A cyclic amidine derivative represented by the formula (I) or a salt thereof: (I) wherein R¹, R², and R³ each represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl substituted by aryl, etc.; R⁴, R⁵, and R⁷ each represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, etc.; z is 0 or 1; R⁶ represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, (C₁₋₆ alkyl)oxycarbonyl, etc.; n is 1 or 2; Y¹ represents a single bond, -CH₂-, etc.; Y² represents a single bond, -CO-, etc.; and Ar represents hydrogen, a group represented by the formula (II): (II) (wherein R¹⁰ to R¹⁴ each represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, etc., provided that R¹² may be bonded to R¹¹ or R¹³ to form a 5- to 8-membered heterocycle), etc.



[続葉有]

WO 02/085850 A1



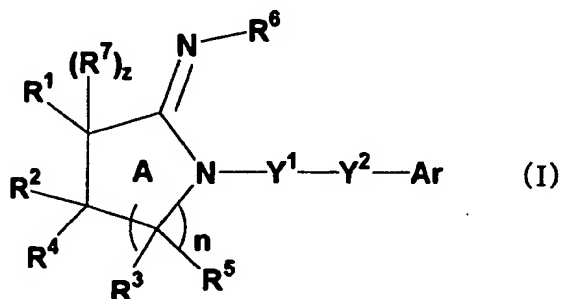
市 神谷2-7-30 Ibaraki (JP). 塚田 格 (TSUKADA, Itaru) [JP/JP]; 〒300-1222 茨城県 牛久市 南3-11-13 Ibaraki (JP). 松浦 史義 (MATSUURA, Fumiyoshi) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば市 松代3-25-2-205 Ibaraki (JP). 直江 吉充 (NAOE, Yoshimitsu) [JP/JP]; 〒305-0845 茨城県 つくば市 上横場2574-20-B102 Ibaraki (JP). 寺内 太朗 (TERAUCHI, Taro) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば市 松代3-17-17 パインハイツ201 Ibaraki (JP). 大橋 芳章 (OOHASHI, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台1-35-19-502 Ibaraki (JP). 伊東 理 (ITO, Osamu) [JP/JP]; 〒305-0003 茨城県 つくば市 桜1-19-4 Ibaraki (JP). 田中 弘 (TANAKA, Hiroshi)

[JP/JP]; 〒300-2635 茨城県 つくば市 東光台3-6-7 Ibaraki (JP). 武者 孝志 (MUSYA, Takashi) [JP/JP]; 〒300-1236 茨城県 牛久市 田宮町836-24 Ibaraki (JP). 小串 基治 (KOGUSHI, Motoji) [JP/JP]; 〒302-0127 茨城県 守谷市 松ヶ丘1-22-2 Ibaraki (JP). 川田 力 (KAWADA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒300-0027 茨城県 土浦市 木田余東台2-16-19 Ibaraki (JP). 松岡 俊之 (MATSUOKA, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒305-0003 茨城県 つくば市 桜2-46-5 Ibaraki (JP). 小林 紘子 (KOBAYASHI, Hiroko) [JP/JP]; 〒300-0007 茨城県 土浦市 板谷4-714-11 Ibaraki (JP). 千葉 健一 (CHIBA, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒300-0038 茨城県 土浦市 大町5-20-401 Ibaraki (JP).

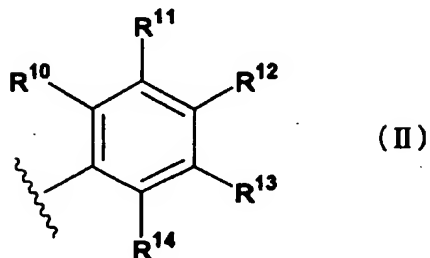
[続葉有]

(57) 要約:

式



[R^1, R^2, R^3 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基等を； R^4, R^5, R^7 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基等を； z は0または1を； R^6 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基等を； n は1または2を； Y^1 は単結合、 $-CH_2-$ 等を； Y^2 は単結合、 $-CO-$ 等を； Ar は水素原子または式



[式中、 $R^{10} \sim R^{14}$ は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基等を示し、さらに、 R^{11} と R^{12} または R^{12} と R^{13} は結合して5乃至8員複素環を形成していてもよい。] で表わされる基等を示す。]

で表わされるサイクリックアミジン誘導体またはその塩。



木村 章文 (KIMURA, Akifumi) [JP/JP]; 〒305-0061
茨城県 つくば市 稲荷前7-2 Ibaraki (JP). 小野 尚人
(ONO, Naoto) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県 つくば市 稲
荷前9-7つくばね第2寮309号 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA, Yoshiki et al.);
〒104-0061 東京都 中央区 銀座二丁目6番12号 大倉本
館 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,

TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書

サイクリックアミジン誘導体

技術分野

5 本発明は、新規なサイクリックアミジン誘導体およびその塩、ならびにそれらを含む医薬組成物等に関する。

背景技術

10 最近の抗血栓症へのアプローチは、トロンビンへの酵素活性を阻害するものであり、これにはヘパリン、低分子ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、ヒルログ等の化合物が含まれる。これらの化合物はすべてトロンビンの酵素活性を阻害する。従ってこれらの化合物はいずれもトロンビンの細胞に対する作用を特異的には阻害せず、フィブリン血餅形成も阻害する。そのため臨床においては出血傾向と言う副作用が常に付きまとっている。血栓症におけるトロンビンの役割は、その血液凝固活性に制限されず、血小板トロンビンレセプターの活性化の結果生じる血管損傷部位での血小板凝集塊形成にもあると思われる。

15 今一つの抗血栓症へのアプローチとしてはGPIIb/IIIaレセプターアンタゴニストとしてAbciximab、Eptifibatide、Tirofiban等が静注剤として利用されている。これらの化合物はトロンビン、ADP、コラーゲン、PAF等のあらゆる刺激に対して血小板凝集を抑制するため強力な抗血栓作用を示す反面、トロンビンの酵素活性阻害剤と同様、副作用としての出血傾向が付きまとう。そのため
20 経口剤としての開発も進められてはいるが未だに上市された化合物はない。

冠動脈血管形成術といった侵襲的治療によって誘発された血管壁損傷に対する血管過増殖性応答である再狭窄は、トロンビンが直接的または間接的に細胞に作用することによって誘発された事象である可能性がある。損傷を受けた血管に血小板が粘着し成長因子の放出が起こり、平滑筋細胞増殖が誘発される。内皮細胞
25 に対するトロンビンの作用によっても、間接的に平滑筋細胞が作用を受ける可能性がある。さらに、血管損傷部位では血小板粘着が起こりプロコアグulant活性

が上昇する。その部位において生成されたトロンビンの高い局所的濃度のため平滑筋細胞は直接刺激される可能性もある。実際効力あるトロンビン阻害剤ヒルジンをを用いた最近の研究では、トロンビンが再狭窄プロセスにおいて細胞増殖を引き起こすことが示唆されているが、トロンビンの効果が直接的な作用であるか間接的な作用であるかは解明されていない (Sarembock et al., Circulation. 1992, 84:232-243)。トロンビンの細胞作用は、様々な病的症状を引き起こす可能性を持つものの、トロンビンの細胞作用を特異的に遮断する治療用作用物質は全く知られていない。

最近、トロンビンレセプター (PAR-1) がクローニングされ (Vu et al., Cell, 1991, 64: 1057-1068)、細胞トロンビンレセプターを標的とする作用物質を開発する重要な機会が生み出された。トロンビンレセプターのアミノ酸配列の詳細な検査によりレセプターの100残基アミノ末端ドメイン内に存在するトロンビンの結合部位と加水分解部位が明らかにされた。その後行ったレセプターのアミノ酸変異体の研究によって、トロンビンレセプターのこの部位をトロンビンが限定加水分解することがレセプターの活性化に必要であることが立証された (Vu et al., Nature, 1991, 353: 674-677)。トロンビンレセプターが加水分解の結果、新たに生じるアミノ酸配列に対応した合成ペプチド (「トロンビンレセプター活性化ペプチド、thrombin receptor activating peptide; TRAP」と呼ばれる) が、トロンビンによる加水分解がない状態のレセプターを活性化し得る。この事はレセプターの分解によってアミノ末端に生じる新しいアミノ酸配列 (「連結型リガンドペプチド、tethered ligand peptide」と呼ばれる) がリガンドとして機能し遠位の結合部位において相互作用することを示唆している。TRAPの更なる研究により血小板、内皮細胞、繊維芽細胞及び平滑筋細胞の中に存在するトロンビンレセプターの類似性が確認された (Hung et al., J. Cell. Biol. 1992, 116: 827-832, Ngaiza, Jaffe, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991, 179: 1656-1661)。

TRAPの構造活性研究からペンタペプチド Phe-Leu-Leu-Arg-Asn は、トロンビン

又は TRAP のいずれかで活性化された血小板トロンビンレセプターの弱い拮抗体であることが示唆された (Vssallo. et al., J. Biol. Chem., 1992, 267:6081-6085(1992))。レセプターの拮抗に対する異なるアプローチがその他のグループにより研究されてきた。一つ目はトロンビンレセプターのトロンビン結合ドメインに対する抗体を作成する試みである。これらの抗体は有効かつ特異的に血小板のトロンビンによる活性化を抑制し、トロンビンレセプターの拮抗体として作用する (Hung et al., J. Clin. Invest. 1992, 89:1350-1353)。二つ目は TRAP からのペプチド誘導体の開発である (Steven M. S., J. Med. Chem. 1996, 39: 4879-4887, William J. H., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8: 1649-1654, David F. M., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9: 255-260)。最後にレセプターバインディングを中心とした各種アッセイ系を利用したハイスループットスクリーニングの実施により見出された低分子化合物の開発である (Andrew W. S. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9: 2073-2078, Scherig Plough WO 99/26943, Halord S. et al., ACS meeting in Oct. 2001)。

15 発明の開示

このように、トロンビン受容体に拮抗作用を有する化合物は、トロンビンが関与する疾患の治療や予防において優れた作用効果を発揮するものと期待されており、従って、例えば血栓症、血管再狭窄、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心疾患、播種性血管内血液凝固症候群、高血圧、炎症性疾患、リウマチ、喘息、糸球体腎炎、骨粗鬆症、神経疾患、悪性腫瘍、等の治療や予防に有効であると期待することができる。薬理活性、トロンビン受容体に対する受容体特異性、安全性、投与量、経口有用性、等の点を満足させるトロンビン受容体拮抗剤の提供が待望されている。

しかしながら、従来のトロンビン受容体拮抗剤は、受容体に対する特異性や経口有効性等の点で充分ではなかった。

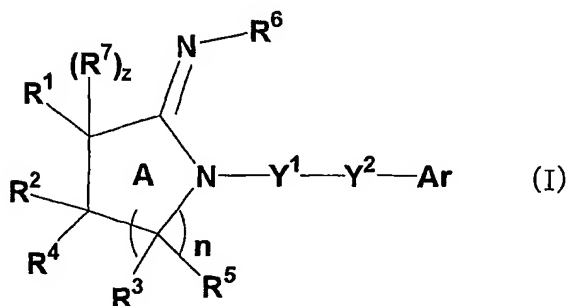
本発明の目的は、優れたトロンビン受容体阻害活性を有し、トロンビン受容体

拮抗剤として有用な化合物を探索し、見出すことにある。

本発明者らは、上記事情に鑑み精力的に研究を重ねた結果、下式一般式 (I) で表される新規なサイクリックアミジン誘導体を合成することに成功し、更に予想外にも、これらの化合物またはその塩が、優れたトロンビン受容体阻害活性を有し、トロンビン受容体拮抗剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

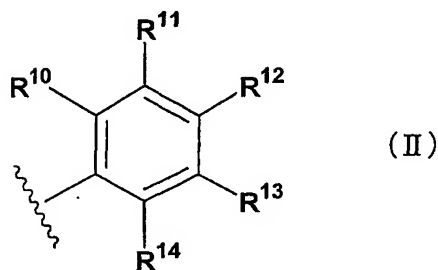
本発明は、

< 1 > 式



- [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^7 は同一または相異なって(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子または(4)下記置換基群 a から選ばれるいずれか1の基を示し、 z は0または1を示し、さらに、 R^2 と R^4 は結合してC、NおよびOから選ばれる1乃至5個の原子を有する5～6員環を形成してもよく、 R^4 および R^5 は結合により一緒になって単結合を形成してもよい； R^6 は(1)水素原子、(2) C_{1-6} アルキル基、(3)アシル基、(4)カルバモイル基、(5)水酸基、(6) C_{1-6} アルコキシ基、(7) C_{1-6} アルキルオキシカルボニルオキシ基、(8) C_{3-8} 環状アルキル基、(9)アシルオキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基または(10)それぞれ下記置換基群 e から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基もしくは5乃至14員芳香族複素環式基を示し； n は1または2の整数を示し； Y^1 は単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^8-$ 、 $-CR^8R^9-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-SO-$ 、

- 5 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^8-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$ 〔式中、 m は1乃至3の整数を、 R^8 および R^9 は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、カルボキシ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を示す〕を示し； Y^2 は単結合、 O 、 N 、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{CR}^8-$ 、 CR^8R^9- 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^8)-$ 〔式中、 m 、 R^8 および R^9 は前記定義と同意義を示す〕を示し； Ar は(1)水素原子、(2)式



- 10 〔式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は同一または相異なって(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子、(4)ニトロ基または(5)下記置換基群bから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 R^{11} と R^{12} 、または、 R^{12} と R^{13} は結合して N 、 S および O から選ばれる1乃至4個の複素原子を含有していてもよくかつ下記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい5乃至8員複素環を形成していてもよい。〕で表わされる基または(3)下記置換基群gから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。
- 15

- 20 <前記置換基群a>下記置換基群a'から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、アルキリデン基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環

式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

- 5 <前記置換基群 a' > C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、シアノ基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子、 C_{3-8} 環状アルキル基、含ヘテロ環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群を示し、更に、前記 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基は、それぞれ C_{1-6} アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；
- 10 <前記置換基群 b > 下記置換基群 b' から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳

香族複素環式基からなる群；

- ＜前記置換基群 b'＞ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、シアノ基、 C_{1-6} シアノアシル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルカノイル基、ベンゾイル基、アラルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシアルキルカルボニル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキルオキシ基、カルバモイル基、カルバモイルアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} モノアルキルアミノカルボニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-10} アルコキシアルキル基、 C_{1-10} アラルキルオキシアルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、 C_{1-6} モノアルキルアミノスルホニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基、含ヘテロ環状アミノカルボニル基、含ヘテロ環状アミノスルホニル基およびイソキサゾリニル基からなる群を示し、更に、前記5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基およびイソキサゾリニル基は、独立に、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} ジアルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキル

スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン基およびC₃₋₈環状アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；

- 5 <前記置換基群 e> C₁₋₆アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈環状アルキルオキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子およびC₃₋₈環状アルキル基からなる群；
- 10 <前記置換基群 f> (1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子、(4)オキソ基ならびに(5)それぞれ下記置換基群 f' から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、C₁₋₆アルカノイル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈環状アルキルオキシ基、アミノ基、イミノ基、C₁₋₆アミノアルキル基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、C₃₋₈環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；
- 15 <前記置換基群 f'> C₁₋₆アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈環状アルキルオキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、スルファモイル基、
- 20 ハロゲン基、C₃₋₈環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；
- 25

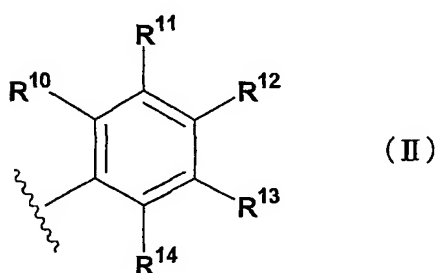
＜前記置換基群 g ＞ C_{1-6} アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群。]

5 で表わされる化合物またはその塩；

＜2＞ R^1 、 R^2 および R^3 は同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール C_{1-6} アルキル基およびアリール C_{1-6} アルキリデン基からなる群から選ばれるいずれか1の基を示し、 R^4 、 R^5 および R^7 は同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基および水酸基からなる群から選ばれるいずれか1の基を示し、 z は0または1を示し、さらに、 R^2 と R^4 は結合してC、NおよびOから選ばれる1乃至5個の原子を有する5～6員環を形成してもよく、 R^4 および R^5 は結合により一緒になって単結合を形成してもよい； R^6 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基およびアシルオキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基からなる群から選ばれるいずれか1の基を示し； n は1を示し； Y^1 は単結合または $-(CH_2)_m-$ 〔式中、 m は1乃至3の整数を示す〕を示し； Y^2 は単結合または $-CO-$ を示し； A_r は水素原子または式

10

15



〔式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、5乃至14員非芳香族複素環式基および C_{1-6} アルキルオキシカルボニルオキシ基からなる群から選ばれるいずれか

20

1の基を示し、さらに、 R^{11} と R^{12} 、または、 R^{12} と R^{13} は結合して、(i) N、SおよびOから選ばれる1乃至4個の複素原子を含有していてもよく、かつ(ii) シアノ基、オキソ基ならびにそれぞれ下記置換基群f”：

＜前記置換基群f”＞ C_{1-6} アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群；

から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、アシル基、 C_{1-6} アルカノイル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、スルホニル基および5乃至14員非芳香族複素環式基からなる群から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい、5乃至8員複素環を形成していてもよい。〕で表わされる基を示す、＜1＞記載の化合物またはその塩；

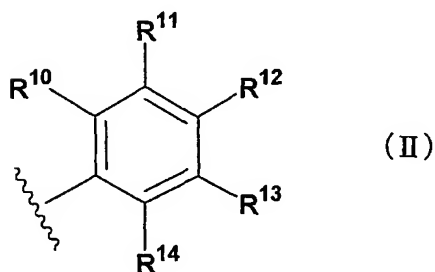
＜3＞ Y^1 が $-CH_2-$ である＜1＞記載の化合物またはその塩；

＜4＞ Y^2 が $-CO-$ である＜1＞記載の化合物またはその塩；

＜5＞ Y^1 が $-CH_2-$ で、 Y^2 が $-CO-$ である＜1＞記載の化合物またはその塩；

＜6＞ Y^1 が単結合で、 Y^2 が単結合で、 A_r が水素原子である＜1＞記載の化合物またはその塩；

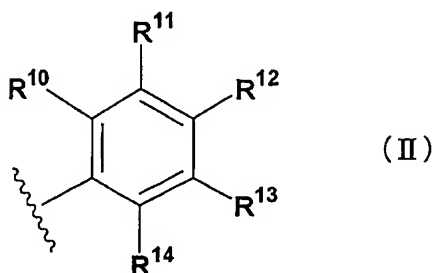
＜7＞ A_r が式



〔式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は前記定義と同意義を示す。〕で表わされる基である＜1＞記載の化合物またはその塩。

< 8 > R^{10} および R^{14} が水素原子である < 7 > 記載の化合物またはその塩。

< 9 > Ar が (1) 式

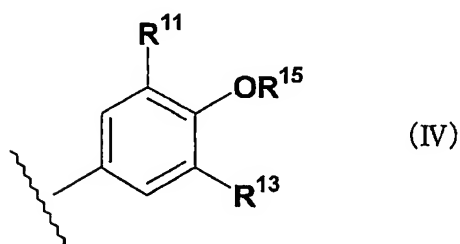


5 [式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ前記定義と同意義を示す。] で表わされる基または (2) 前記置換基群 g から選ばれる少なくとも 1 の基で置換されていてもよい 5 乃至 14 員芳香族複素環式基である < 1 > 記載の化合物またはその塩；

< 10 > R^{10} および R^{14} が水素原子である < 9 > 記載の化合物またはその塩；

< 11 > Ar が式

10



15 [式中、 R^{11} および R^{13} は前記定義と同意義を、 R^{15} は (1) 水素原子または (2) 下記置換基群 h から選ばれるいずれか 1 の基を示し、さらに、 R^{11} および R^{15} は結合して前記置換基群 f から選ばれる少なくとも 1 の基で置換されていてもよく N、S および O から選ばれる 1 または 2 個の複素原子を含有していてもよい 5 乃至 8 員複素環を形成してもよい。

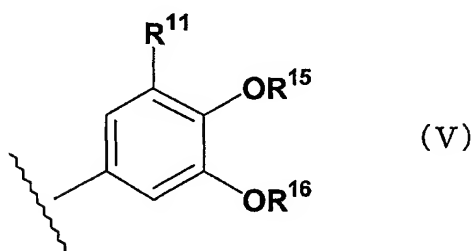
< 前記置換基群 h > 下記置換基群 h' から選ばれる少なくとも 1 の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル

- 基、アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、 C_{1-6} アミノアルキル基、スルホニル基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；
- 5 <前記置換基群h'> C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、シアノ基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルカノイル基、ベンゾイル基、アラルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシアルキルカルボニル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキルオキシ基、カルバモイル基、
- 10 カルバモイルアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} モノアルキルアミノカルボニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-10} アルコキシアルキル基、 C_{1-10} アラルキルオキシアルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{3-8} 環状アル
- 15 キルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、 C_{1-6} モノアルキルアミノスルホニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基、含ヘテロ環状アミノカルボニル基、含ヘテロ環状アミノスルホニル基およびイソキサゾリニル基からなる群を示し、更に、前記5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基およびイソキサゾリニル基は、独立に、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、シアノ基、
- 20 アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状ア
- 25

- 5 ルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} ジアルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい。]

で表される基である<1>記載の化合物またはその塩；

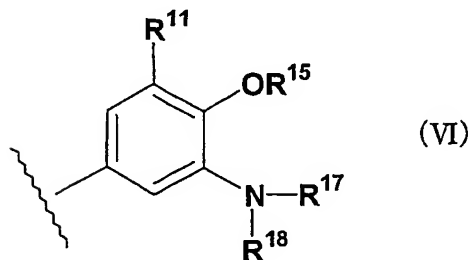
<12> Ar が式



- 10 [式中、 R^{11} および R^{15} はそれぞれ前記定義と同意義を、 R^{16} は(1)水素原子または(2)前記置換基群hから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 R^{11} と R^{15} 、または、 R^{15} と R^{16} が結合して前記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよくN、SおよびOから選ばれる1または2個の複素原子を有していてもよい5乃至6員複素環を形成していてもよい。]

で表される基である<1>記載の化合物またはその塩；

- 15 <13> Ar が式



[式中、 R^{11} および R^{15} はそれぞれ前記定義と同意義を、 R^{17} および R^{18} は同一または相異なって(1)水素原子または(2)下記置換基群iから選ばれるいずれか

1の基を示し、さらに、 R^{11} と R^{15} 、 R^{15} と R^{17} 、 R^{15} と R^{18} 、または、 R^{17} と R^{18} は結合して前記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよくN、SおよびOから選ばれる1または2個の複素原子を含有していてもよい5乃至8員複素環を形成してもよい。

- 5 <前記置換基群i>下記置換基群i'から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アミノアルキル基、スルホニル基、スルファモイル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；
- 10 <前記置換基群i'> C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、シアノ基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルカノイル基、ベンゾイル基、アララルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシアルキルカルボニル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキルオキシ基、カルバモイル基、カルバモイルアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} モノアルキルアミノカルボニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-10} アルコキシアルキル基、 C_{1-10} アララルキルオキシアルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、 C_{1-6} モノアルキルアミノスルホニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香

- 族複素環式基、含ヘテロ環状アミノカルボニル基、含ヘテロ環状アミノスルホニル基およびイソキサゾリニル基からなる群を示し、更に、前記5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基およびイソキサゾリニル基は、独立に、 C_{1-6} アルキル基、オキシ基、シアノ基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} ジアルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい。]
- 5 5 表わされる基である<1>記載の化合物またはその塩；
- <14> <1>記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；
- <15> トロンビン受容体の拮抗剤である<14>記載の組成物；
- 15 <16> トロンビンのPAR1受容体の拮抗剤である<14>記載の組成物；
- <17> 血小板凝集阻害剤である<14>記載の組成物；
- <18> 平滑筋細胞の増殖阻害剤である<14>記載の組成物；
- <19> 内皮細胞、繊維芽細胞、腎細胞、骨肉腫細胞、筋細胞、ガン細胞および／またはグリア細胞の増殖阻害剤である<14>記載の組成物；
- 20 <20> 血栓症、血管再狭窄、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心疾患、播種性血管内血液凝固症候群、高血圧、炎症性疾患、リウマチ、喘息、糸球体腎炎、骨粗鬆症、神経疾患および／または悪性腫瘍の治療剤または予防剤である<14>記載の組成物；
- <21> トロンビン受容体拮抗剤の製造のための<1>記載の化合物またはその塩の使用；
- 25 <22> トロンビン受容体拮抗剤がPAR1受容体拮抗剤である<21>記載

の使用；

< 2 3 > 血小板凝集阻害剤の製造のための< 1 >記載の化合物またはその塩の使用；

5 < 2 4 > トロンビン受容体が関与する疾患の患者に、治療上有効量の< 1 >記載の化合物またはその塩を投与する、前記疾患の治療方法；

< 2 5 > 内皮細胞、繊維芽細胞、腎細胞、骨肉腫細胞、筋細胞、ガン細胞および／またはグリア細胞の増殖性疾患を有する患者に、治療上有効量の< 1 >記載の化合物またはその塩を投与する、前記疾患の治療方法；
にある。

10 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜
15 上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物またはその塩は、無水物であっても水和物をはじめとする溶媒和物で
20 あってもよく、いずれも本明細書の特許請求の範囲に含まれる。また、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物またはその塩のプロドラッグも本明細書の特許請求の範囲に包含される。

以下に、本明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳
25 細に説明する。

本明細書において用いる「および／または」なる語句は、「および」の場合と「ま

たは」の場合の両者を含む意味で用いられる。

本明細書において用いる「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

- 5 本明細書において用いる「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個のアルキル基を示し、好適な基としては例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o-プロピル基、n-ブチル基、i s o-ブチル基、s e c-ブチル基、t e r t-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖または分枝状アルキル基があげられ、より好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o-プロピル基、n-ブチル基、i s o-ブチル基、s e c-ブチル基、t e r t-ブチル基、n-ペンチル基、等である。
- 10
- 15

- 20 本明細書において用いる「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数2ないし6個のアルケニル基を示し、好適な基として例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 6-ヘキサンジエニル基、等があげられる。
- 25

本明細書において用いる「C₂₋₆アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個

5 のアルキニル基を示し、好適な基として例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジイニル基、1, 6-ヘキサンジイニル基、等があげられる。

本明細書において用いる「C₃₋₈シクロ（環状）アルキル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。

10 本明細書において用いる「C₃₋₈シクロ（環状）アルケニル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成されたC₃₋₈シクロアルケニル基を示し、例えばシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、シクロヘプテン-1-イル、シクロヘプテン-3-イル、シクロヘプテン-4-イル、シクロヘプテン-5-イル、1, 3-シクロヘプテン-2-イル、1, 3-シクロヘプテン-1-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-5-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-3-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-2-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-1-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-2-イル、1,

15

20

25

- 3, 5-シクロヘプタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-7-イル、シクロオクテン-1-イル、シクロオクテン-3-イル、シクロオクテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3-シクロオクタジエン-1-イル、1, 3-シクロオクタジエン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-3-イル、1, 4-シクロオクタジエン-2-イル、1, 4-シクロオクタジエン-1-イル、1, 4-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-7-イル、1, 5-シクロオクタジエン-3-イル、1, 5-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-7-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-5-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-6-イル基、等があげられる。
- 15 本明細書において用いる「C₁₋₆アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6のアルコキシ基を示し、好適な基としては例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i s o-プロポキシ基、s e c-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i s o-ブトキシ基、s e c-ブトキシ基、t e r t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i s o-ペンチルオキシ基、s e c-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、i s o-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチル
- 20
- 25

ペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

本明細書において用いる「C₂₋₆アルケニルオキシ基」とは、炭素数2ないし6のアルケニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサンジエニルオキシ基、等があげられる。

本明細書において用いる「アシル基」とは、カルボン酸のカルボキシル基からOH基を除いた原子団を示し、好ましくはC₂₋₇アシル基（炭素数2乃至7のカルボン酸（より好ましくは脂肪酸）のカルボキシル基からOH基を除いた原子団）であり、好適な基としては例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、ベンゾイル基、等があげられる。

本明細書における「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基や三環式基等の縮合環が含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。

本明細書における「5乃至14員芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、(i)例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、

テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベン
ツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリ
ニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラ
ジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、
5 プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジ
ニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジ
ニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミ
ダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；(ii)
含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；(iii)含酸
10 素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、
ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；(iv) 2個以上の異種複素原子を含ん
でなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチア
ゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、
フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベン
15 ゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチ
アゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等が
あげられる。

本明細書において用いる「5乃至14員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、
硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる
20 単環式、二環式または三環式の5乃至14員非芳香族複素環式基をいう。当該基
における具体的な例をあげると、例えばピロリジル基、ピロリル基、ピペリジル
基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モル
ホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、
オキシラニル基、オキサチオラニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複
25 素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフ
タルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれる。

本明細書中における「5乃至8員複素環」とは、5乃至8員の芳香族または非芳香族の複素環を示す。

本明細書における「アリール」とは、芳香族炭化水素の環に結合する水素原子が1個離脱した残りの原子団をいい、フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、等があげられる。

本明細書中における「アルキリデン基」とは、脂肪族炭化水素（好ましくは炭素数1～6のアルカン）の同一炭素原子から水素2原子が失われて生じる2価の基を示し、エチリデン基等があげられる。

また、本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義である。

本明細書中において「ヘテロ原子」とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などが挙げられ、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子である。

本明細書中において「n-」とはノルマルタイプまたは1級置換基であることを意味し、「sec-」とは2級置換基であることを意味し、「t-」とは3級置換基であることを意味し、「i-」とはイソタイプの置換基であることを意味する。

前記一般式（I）で表わされる本発明の化合物における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 z 、 n 、 R^6 、 Y^1 、 Y^2 、 Ar の意義は前記定義の如くであるが、 n としては1が好ましく、A環はピロリジン環がより好ましい。

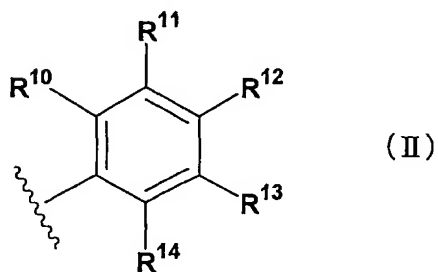
また、 R^1 、 R^2 および R^3 としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール C_{1-6} アルキル基およびアリール C_{1-6} アルキリデン基からなる群から選ばれるいずれか1の基が好ましい。さらに、 R^4 、 R^5 および R^7 としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル基および水酸基からなる群から選ばれるいずれか1の基が好ましい。なお、 R^1 が単結合でA環に結合している場合は R^7 の数

(z) は1が好ましく、他方、 R^1 が二重結合でA環に結合している場合は R^7 の数(z)は0が好ましい。また、 R^2 と R^4 は結合してC、NおよびOから選ばれる1乃至5個の原子を有する5～6員環を形成していてもよく、 R^4 および R^5 は結合により一緒になって単結合を形成していてもよい。

- 5 R^6 としては水素原子、 C_{1-6} アルキル基およびアシルオキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基からなる群から選ばれるいずれか1の基が好ましい。

- さらに、 Y^1 としては単結合または $-(CH_2)_m-$ 〔式中、mは1乃至3の整数を示す〕が好ましく、 Y^2 としては単結合または $-CO-$ が好ましく、中でも
10 (i) Y^1 が $-CH_2-$ 、 Y^2 が $-CO-$ である組み合わせ、(ii) Y^1 および Y^2 が単結合である組み合わせがより好ましい。

また、Arとしては水素原子または式



- 〔式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は前記定義と同意義を示す。〕で表
15 わされる基が好ましい。

なお、(i) (Y^1 が $-CH_2-$ 、 Y^2 が $-CO-$) の場合はArが前記一般式(II)で表わされる基であることが好ましく、(ii) (Y^1 および Y^2 が単結合)の場合はArが水素原子であることが好ましい。

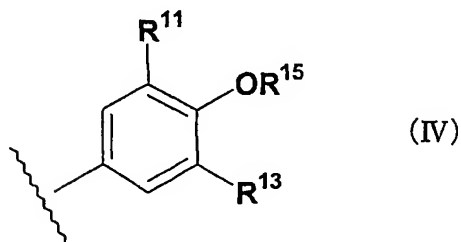
- また、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は同一または相異なって水素原子、
20 C_{1-6} アルキル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_3 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、5乃至14員非芳香族複素環式基および C_{1-6} アルキルオキシカルボニルオキシ基からなる群から選ばれるいずれか

1の基であることが好ましく、中でも R^{10} および R^{14} は水素原子であることがより好ましい。さらに、 R^{11} と R^{12} 、または、 R^{12} と R^{13} は結合して、(i) N、S およびOから選ばれる1乃至4個の複素原子を含有していてもよく、かつ(ii) シアノ基、オキシ基ならびにそれぞれ下記置換基群 f'' ：

5 <前記置換基群 f'' > C_{1-6} アルキル基、オキシ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群；

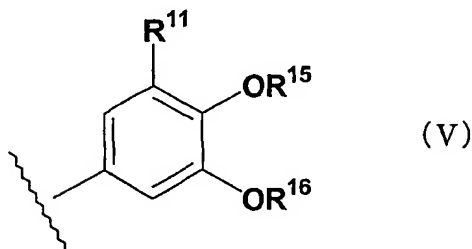
から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、アシル基、 C_{1-6} アルカノイル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、スルホニル基および5乃至14員非芳香族複素環式基からなる群から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい、5乃至8員複素環を形成していてもよい。なお、前記(ii)の群としては、シアノ基、オキシ基、 C_{1-6} アルキル基、シアノ
10 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アシル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基からなる群が好ましい。

15 このように R^{10} および R^{14} は水素原子であるArの中でより好適な例としては、式

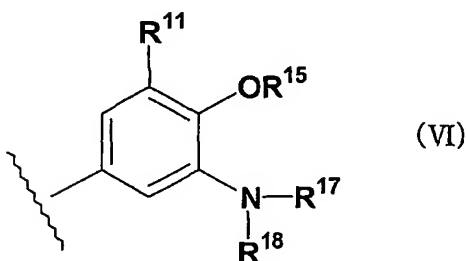


20 [式中、 R^{11} および R^{13} は前記定義と同意義を、 R^{15} は(1)水素原子または(2)前記置換基群hから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 R^{11} および R^{15} は結合して前記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよ

くN、SおよびOから選ばれる1または2個の複素原子を含有していてもよい5乃至8員複素環を形成してもよい。]で表される基；式



- 5 [式中、 R^{11} および R^{15} はそれぞれ前記定義と同意義を、 R^{16} は(1)水素原子または(2)前記置換基群hから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 R^{11} と R^{15} 、または、 R^{15} と R^{16} が結合して前記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよくN、SおよびOから選ばれる1または2個の複素原子を有していてもよい5乃至6員複素環を形成していてもよい。]で表される基；式



- 10 [式中、 R^{11} および R^{15} はそれぞれ前記定義と同意義を、 R^{17} および R^{18} は同一または相異なって(1)水素原子または(2)前記置換基群iから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 R^{11} と R^{15} 、 R^{15} と R^{17} 、 R^{15} と R^{18} 、または、 R^{17} と R^{18} は結合して前記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されて
- 15 もよい5乃至8員複素環を形成してもよい。]で表わされる基；
が挙げられる。

本明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素

- 酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等があげられ、当該「薬理学的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、等である。

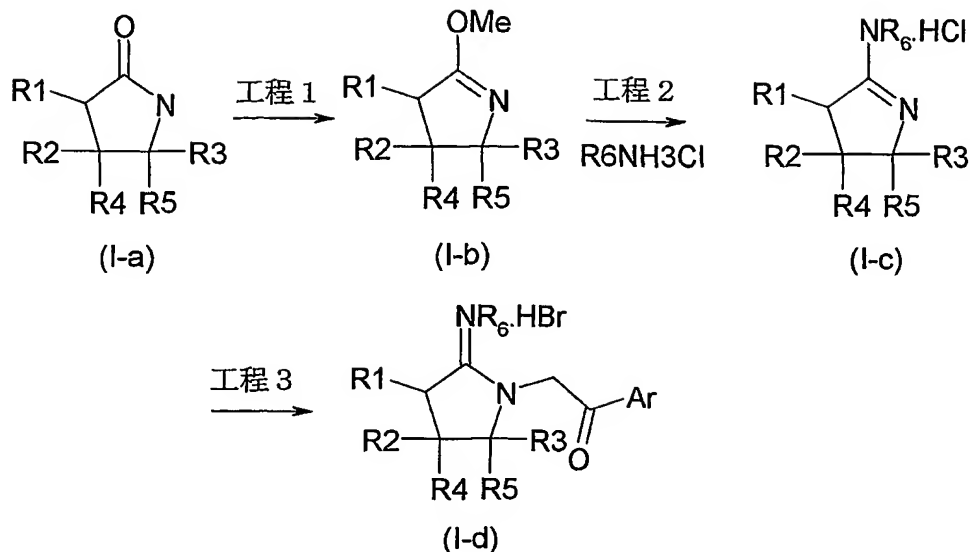
次に、本発明の化合物またはその塩の製造法について述べる。前記一般式（I）で表わされる本発明の化合物またはその塩の製造方法としては様々な方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、以下にその代表的な製造法を挙げる。

15 [代表的な製造方法]

飽和環状アミジン誘導体の一般的合成方法を以下の製造法 I から K に示す。

<製造法 I>

（スキーム I）



本スキームは、イミデート(I-b)を中間体とする環状アミジン(I-d)の合成法である。式中 R1～R6 および Ar は請求項 1 で示した(I)で表される化合物における定義と同じである。

5 工程 1 は、ラクタムからイミデートへの変換方法である。ジクロロメタン中室温でトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレートを作用させることにより(I-b)を得ることができる。

工程 2 は、アミノ基での置換反応である。アルコール溶媒中塩化アンモニウムあるいはアルキルアミン塩酸塩とともに加熱還流することにより(I-c)を得ることができる。

10

工程 3 は、フェナシルブロマイドとのカップリング反応であり、以下の 2 種類の方法により行うことができる。1) (I-c)のアセトニトリル溶液に、等量の DBU を作用させ塩フリーにした後、フェナシルブロマイドを作用させる方法またはアルコール溶媒中、塩基性イオン交換樹脂で塩フリーにした後、アルコールとアセトニトリルの混合溶媒中、フェナシルブロミドを作用させる方法いずれかにより(I-d)を得ることができる。

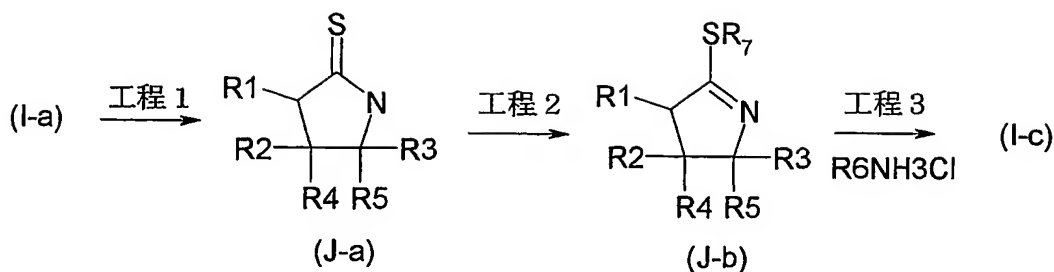
15

また、(I-c)であらわされる環状アミジンは、製造法 J に示した方法によっても

合成可能である。

<製造法 J>

(スキーム J)



- 5 本スキームは、チオイミデート(J-b)を中間体とする環状アミジン(I-c)の合成法である。式中R1, R2, R3, R4, R5およびR6は請求項1で示した(I)で表される化合物における定義と同じである。R7はメチルあるいはエチル基を表す。

工程1は、チオラクタムの合成方法である。テトラヒドロフラン等の溶媒中ローソン試薬を作用させることにより(J-a)を得ることができる。

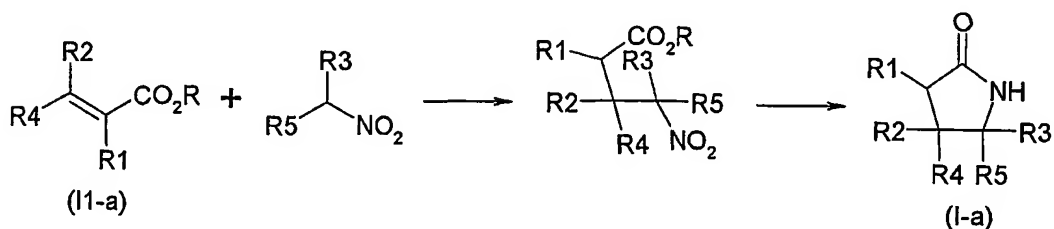
- 10 工程2は、硫黄原子のアルキル化の方法である。ジメチルホルムアミド等の溶媒中炭酸カリウムの存在下、メチルヨードイドあるいはエチルヨードイドを作用させることにより(J-b)を得ることができる。

工程3は、アミノ基への置換反応の方法であり、スキームI工程2と同様の方法により(I-c)を得ることができる。

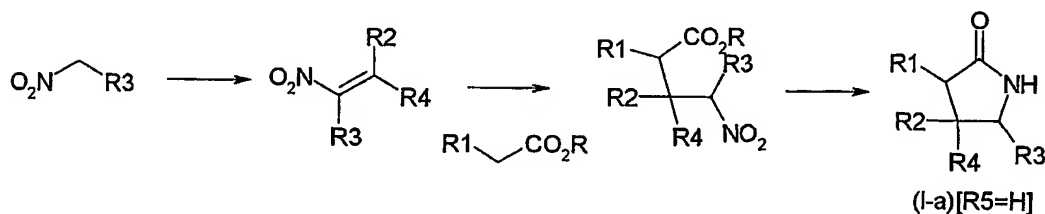
- 15 ここで、製造法IおよびJの原料となるラクタム(I-a)は、主に Hansen, Donald W. D., Jr., et al. W096/35677 に記載の方法のスキームI-1 あるいはI-2 に示した方法により行うことができるが、他にピログルタミン酸誘導体、ピログルタミン
 20 ール誘導体[C. Najera et. al., Tetrahedron:Asymmetry, 10, p2245(1999)]、アルコキシカルボニル置換誘導体[T. S. Mansour et. al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1, p757(1991)、K. J. Lindstrom et. al., Syn. Commun., 20, p2335(1990)]、アミノ
 基置換誘導体[S. Ranganathan et. al., Tetrahedron Lett., 29, p3111(1988)]、あるいは双環性化合物の合成法として、ポーソン-カンド反応を利用する

M. E. Kraft et. al., J. Org. Chem., 57, p5277 (1992)等に記載の方法を用いて合成することができる。あるいはこれらから常法による各種変換反応を行った化合物を利用することもできる。

(スキーム I-1)



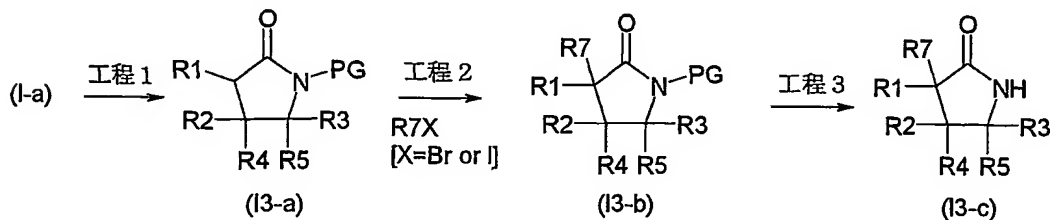
(スキーム I-2)



式中R1, R2, R3およびR4は請求項1で示した(I)で表される化合物における定義と同じである。ここで、(I1-a)であらわされる不飽和エステル誘導体は、対応するカルボニル化合物のWittig反応あるいはHoner-Emmons反応、またY. Ueno et. al., Tetrahedron Lett., 39, p3753 (1978)に記載の方法等を利用し合成することができる。

さらに(I-a)であらわされるラクタムよりスキームI-3およびI-4に示す方法でアルキル基やアルキリデン基の導入が可能である。

(スキーム I-3)



式中R1, R2, R3, R4, R5およびR7は請求項1で示した(I)で表される化合物におけ

る定義と同じである。

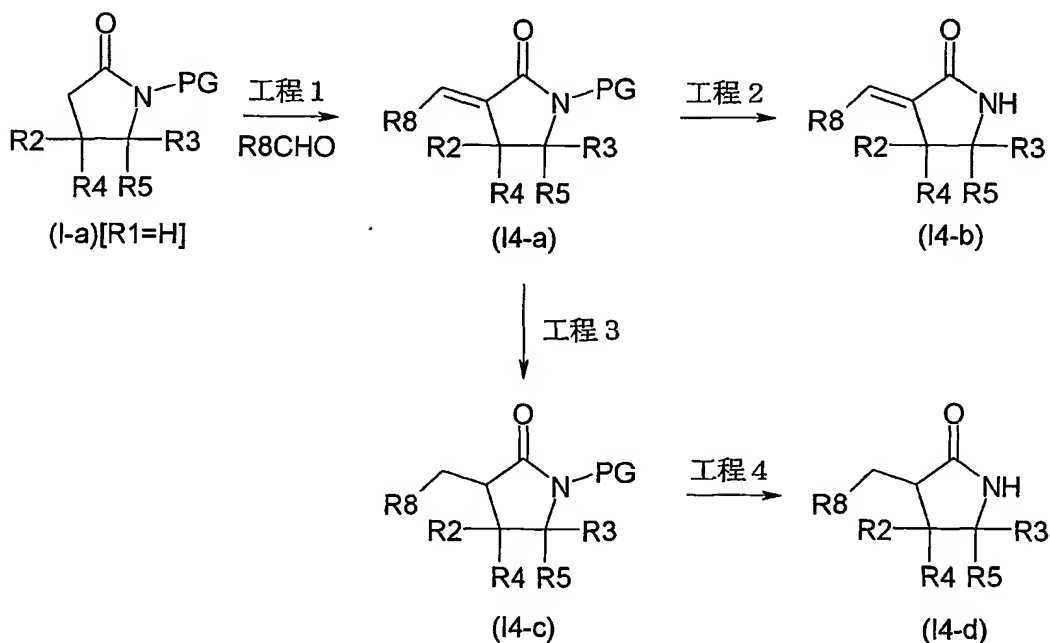
工程 1 は、ラクタムの窒素原子を Boc 基で保護する方法である。ジクロロメタン中トリエチルアミンおよびジメチルアミノピリジンの存在下ジ第 3 ブチルジカーボネートを作用させることにより (I3-a) を得ることができる。

- 5 工程 2 は、アルキル化の方法である。テトラヒドロフラン中リチウムヘキサメチルジシラザンを用いてアニオンを発生させた後アルキルハライドを作用させることにより (I3-b) を得ることができる。

工程 3 は、保護基を除去する方法である。ジクロロメタンで希釈したトリフルオロ酢酸に溶解することにより脱保護を行い (I3-c) を得ることができる。

- 10 得られた化合物 (I3-c) は、製造法 I および J で示した方法により最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム I-4)



- 15 式中 R1, R2, R3, R4 および R5 は請求項 1 で示した (I) で表される化合物における定義と同じである。R8 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、芳香族複素環式基を表す。

工程 1 は、アルデヒドを用いる縮合である。テトラヒドロフラン中リチウムヘキサメチルジシラザンを用いてアニオンを発生させた後、アルデヒドを作用させる。芳香族アルデヒドを用いた場合は、後処理中に脱水反応も進行し (I4-a) であ
 5 らわされる化合物を得ることができる。一方、飽和アルデヒドを用いた場合には、
 アルコールを単離後、さらに以下の二工程の変換を行う。1) ジクロロメタン中
 トリエチルアミンの存在下メシルクロライドを作用させメシレートを得る。2)
 アセトニトリル等の溶媒中 DBU で処理することにより (I4-a) を得ることができる。

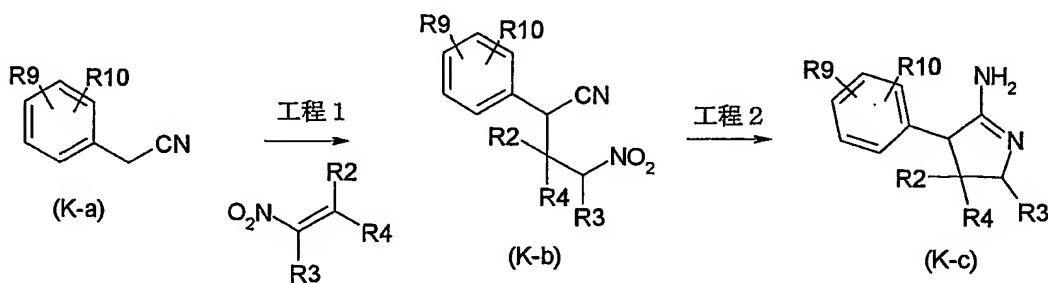
工程 2 および 4 は、保護基を除去する方法であり、スキーム I-3 工程 2 と同様の
 方法に従い行うことができる。

10 工程 3 は、二重結合の還元の方法であり、アルコール溶媒中パラジウム炭素の
 存在化水素添加反応を行い (I4-c) を得ることができる。

得られた化合物 (I4-b) および (I4-d) は製造法 I および J で示した方法に従い最
 終目的化合物へと導かれる。また、ニトリル基を利用し直接アミジンを得ること
 も可能である。

15 <製造法 K>

(スキーム K)



本スキームは、環状アミジン (K-c) の合成法である。式中 R2, R3 および R4 は請
 求項 1 で示した (I) で表される化合物における定義と同じである。R9 は水素原子、
 20 シアノ基、ハロゲン基、水酸基、アリルオキシ基、アルコキシカルボニル基、置
 換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキル基、置換され
 ていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミノスルフォニル基を表す。R10

は水素原子、ハロゲン基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基を表す。

ここで用いる反応は、いずれもスキーム I-2 に示した方法と同様の手法を用いることにより行うことができる。

5

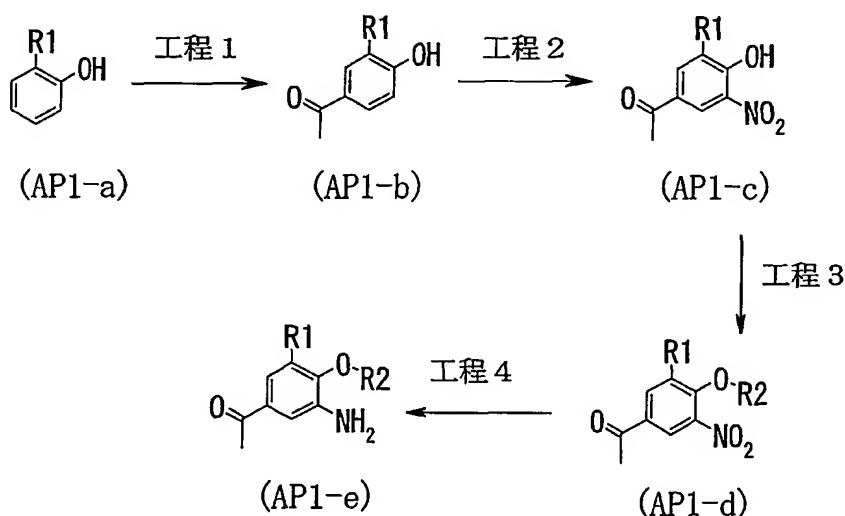
以下からは、前記の製造法で使用する出発原料の一般的合成法を述べていく。

<製造法 AP>

アミノフェノール誘導体合成の共通原料となる中間体 (AP1-c), (AP1-d), (AP1-e), (AP2-b), (AP2-c) および (AP2-d) を合成する方法である。

10

(スキーム AP-1)



本スキームは、(AP1-a) から (AP1-e) を合成する方法である。式中 R1 は水素および置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基等を表す。R2 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

15

工程 1 は、フリーデルクラフトアシル化の工程である。(AP1-a) をジクロロメタンおよびトルエン等の溶媒中、塩化アルミニウム、塩化亜鉛および塩化第二スズ等のルイス酸存在下、アセチルクロリドと -70℃ から室温で反応させることにより

(AP1-b)を得ることができる。

工程2は、ニトロ化の工程である。トルエン、ヘキサン、エーテルおよび無水酢酸等の溶媒中、発煙硝酸あるいは濃硝酸と反応させることにより (AP1-c)を得ることができる。または、硝酸ナトリウムと塩酸から硝酸を発生させて反応させることもできる。

5

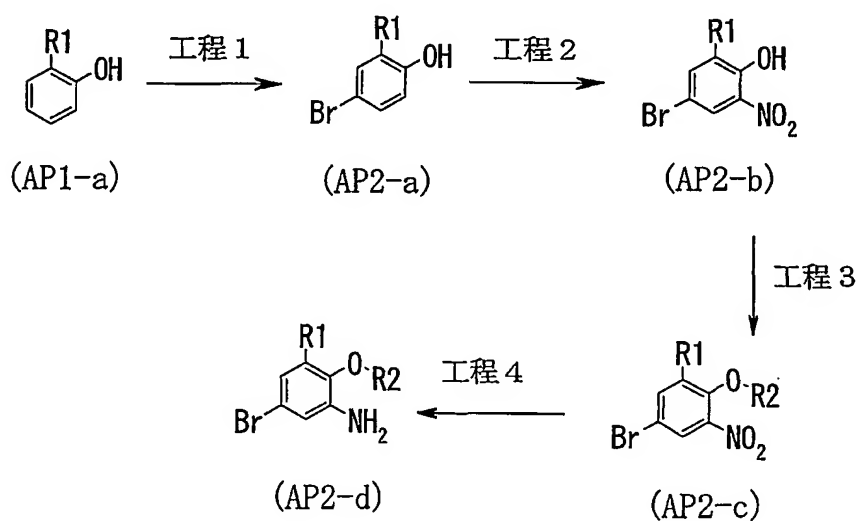
工程3は、(AP1-c)の水酸基に種々の構造の置換基 R2 を導入する工程である。ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはアセトン等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、トリアルキルアミン、ピリジン誘導体および水素化ナトリウム等の塩基存在下、種々のハライド、メシレートおよびトシレートを反応させて (AP1-d)を得ることができる。式中 R2 は製造法 M0 の工程1で定義した R6 と同義である。

10

工程4は、ニトロ基の還元工程である。テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノールおよびエタノール等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下、水素雰囲気下で反応させ (AP1-e)を得ることができる。あるいは、含水メタノールや含水エタノール等の溶媒中、塩化アンモニウム存在下、溶媒の還流温度で鉄を加えて反応させる方法によっても (AP1-e)を得ることができる。

15

(スキーム AP-2)



本スキームは、(AP1-a)から(AP2-d)を合成する方法である。式中 R1 は水素原子および置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基等を表す。

5 工程1は、フェノール性水酸基のパラ位をブロム化する工程である。メタノール、エタノールおよびクロロホルム等の溶媒中、臭素と反応させる。あるいはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、N-ブロモスクシンイミドと作用させることにより(AP2-a)を得ることができる。

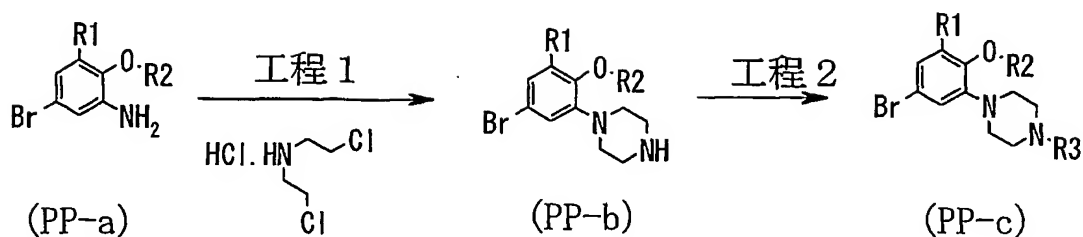
10 工程2は、ニトロ化の工程である。トルエン、ヘキサン、エーテルおよび無水酢酸等の溶媒中、発煙硝酸あるいは濃硝酸と反応させることにより(AP2-b)を得ることができる。または、硝酸ナトリウムと塩酸から硝酸を発生させて反応させることもできる。

15 工程3は、(AP2-b)の水酸基に種々の構造の置換基 R2 を導入する工程である。ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたはアセトン等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、トリアルキルアミン、ピリジン誘導体および水素化ナトリウム等の塩基存在下、種々のハライド、メシレートおよびトシレートを反応させて(AP2-c)を得ることができる。式中 R2 は製造法 M0 の工程1で定義した R6 と同義である。

20 工程4は、ニトロ基の還元工程である。含水メタノールや含水エタノール等の溶媒中、塩化アンモニウム存在下、溶媒の還流温度で鉄を加えて反応させる方法によっても(AP2-d)を得ることができる。

以下の製造法 PP から製造法 BOL に、製造法 AP で合成した化合物を原料とした各種アミノフェノール誘導体の一般的製造法を示す。

<製造法 PP>



製造法 PP は、ピペラジン誘導体の一般的合成法である。

工程 1 は化合物 (PP-a) のアミノ基をビスクロロエチルアミン塩酸塩で処理して
 5 ピペラジン環を形成する工程である。好ましくは、化合物 (PP-a) にビスクロロエ
 チルアミン塩酸塩を 1, 2-ジクロロベンゼン中加熱還流下で作用させ、発生する塩
 酸ガスを除去しながら反応を行い (PP-b) を得る。

式中 R1 は水素原子および置換されていてもよいアルキル基、置換されていても
 よい環状アルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよ
 いアルキルアミノ基等を表す。R2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基
 10 等を表す。

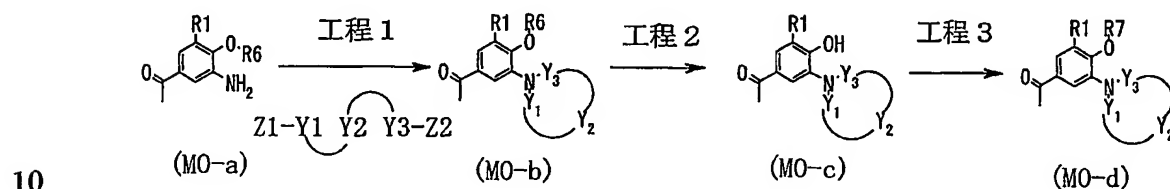
なお、製造法 PP の式中を通してピペラジンに限定され記されているが、特にこ
 れに限定されるものではなく窒素原子を複数含む 5~8 員環の環形成も含まれる
 ものとする。

工程 2 は化合物 (PP-b) のピペラジンの 2 級アミンの部位に置換基 R3 を導入す
 15 る工程である。化合物 (PP-b) にジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の適切な
 溶媒中、炭酸カリウムおよび炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、またはトリアル
 キルアミン、ピリジン誘導体等の有機塩基存在下で試薬 R3-X1 (X1 はハロゲン)
 を反応させ R3 の導入された化合物 (PP-c) を得ることができる。試薬 R3-X1 の R3
 は置換されていてもよいアルキル、末端または分枝上にシアノ基を有する置換さ
 20 れていてもよいアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換されたカルボン
 酸を有するアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換された水酸基を有す
 るアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換されたアミノ基を有するアル
 キル、各種置換されていてもよいスルフォニル、各種置換されていてもよいアシ

ル、各種置換されていてもよいカルバモイル等を意味する。また、化合物(PP-b)に置換基 R3 を導入する試薬として、上記 R3-X1 以外にも、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート、各種置換されていてもよいイソシアナートがある。また、各種置換されていてもよいアルデヒドまたはケトンと、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウム等を用い、化合物(PP-b)を還元アミノ化反応に付し置換基 R3 を導入することもできる。

本製造法で得られた化合物(PP-c)は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

<製造法 M0>



製造法 M0 は、含ヘテロ環状アミノ基誘導体の一般的製造法をである。

工程 1 は化合物(M0-a)のアミノ基を Z1-Y1-Y2-Y3-Z2 で表される試薬で処理して窒素原子を含む環を形成する工程である。

15 化合物(M0-a)をジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランおよびジクロロメタン等の適切な溶媒中、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸セシウム等の無機塩基、またはトリアルキルアミン、ピリジン誘導体等の有機塩基存在下で試薬 Z1-Y1-Y2-Y3-Z2 を反応させることにより、化合物(M0-b)を得ることができる。

20 ここで Z1-Y1-Y2-Y3-Z2 中の Z1 および Z2 は、ハロゲンおよびスルフォネート等の脱離基を意味する。Y1 および Y3 は、アルキルやアルコキシ等で任意に置換されていてもよいメチレン、カルボニル、カルボキシル、スルホニル、アミドを意味する。-Y2-で表される部分で主鎖を形成する元素は、炭素、酸素、窒素および硫黄があげられ、この主鎖の長さは特に限定されない。さらに-Y2-の主鎖を形成

5 する上記元素上からは可能ならば、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルコシアルキル、置換されていてもよいヒドロシアルキル、ヒドロキシ、カルボニル、保護または置換されていてもよいカルボキシル、保護または置換されていてもよいカルボキシルアルキル、保護または置換されていてもよいアミン、保護または置換されていてもよいアミノアルキル等が置換基として存在してもよい。またさらに-Y2-の主鎖上にオキソ基が存在し主鎖上の炭素原子や硫黄原子と一緒にあって、カルボニル、スルフォニル、スルフィニルを形成していてもよい。

10 式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 中で記載した R1 と同義である。式中 R6 は、置換されていてもよいアルキル、水酸基の保護基たとえばメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基およびトリアルキルシリル基等、さらに、末端または分枝上にシアノ基を有するアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換されたカルボン酸を有するアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換されたカルボン酸を有するアリールアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換された水酸基を有するアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換された水酸基を有するアリールアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換されたアミノ基を有するアルキル、末端または分枝上に保護もしくは置換されたアミノ基を有するアリールアルキル、各種置換されていてもよいスルフォニル、各種置換されていてもよいアシル、各種置換されていてもよいカルバモイル等を意味する。

20 工程 2 は化合物 (M0-b) の R6 がフェノール性水酸基の保護基となっている場合の脱保護の工程である。たとえば R6 がメトキシメチル基であった場合、化合物 (M0-b) を 5 規定塩酸—アセトンまたは 10% 過塩素酸水—テトラヒドロフラン等の酸性混合溶媒で処理し、化合物 (M0-c) を得ることができる。

25 工程 3 は化合物 (M0-c) のフェノール性水酸基に新たに置換基 R7 を導入する工程である。

R7 は本製造法 M0 の工程 1 で定義した R6 と同義である。

以下に述べる試薬 R7-X2 の X2 がハロゲンおよびスルホネート等の脱離基の場合、
以下のようにして化合物 (M0-d) を合成することができる。化合物 (M0-c) をジメチ
ルホルムアミド、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよ
びジクロロメタン等の適切な溶媒中、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムおよび
5 炭酸セシウム等の無機塩基存在下、またはトリアルキルアミン、ピリジン誘導体
等の有機塩基存在下あるいは水素化ナトリウム存在下で試薬 R7-X2 を反応させる
ことにより、化合物 (M0-d) を得ることができる。

また化合物 (M0-d) の R7 がメチル基となる場合は、化合物 (M0-c) にジエチルエー
テル中にジアゾメタンを作用させるか、アセトニトリル-ジイソプロピルエチルア
10 ミン-メタノール中にトリメチルシリルジアゾメタンを作用させることにより高
収率に (M0-d) を得ることができる。

さらに試薬 R7-X2 の X2 が水酸基である場合には、テトラヒドロフランおよびト
ルエン等の適切な溶媒中、化合物 (M0-c) と試薬 R7-X2 を公知の光延反応させるこ
とにより化合物 (M0-d) を得ることもできる。

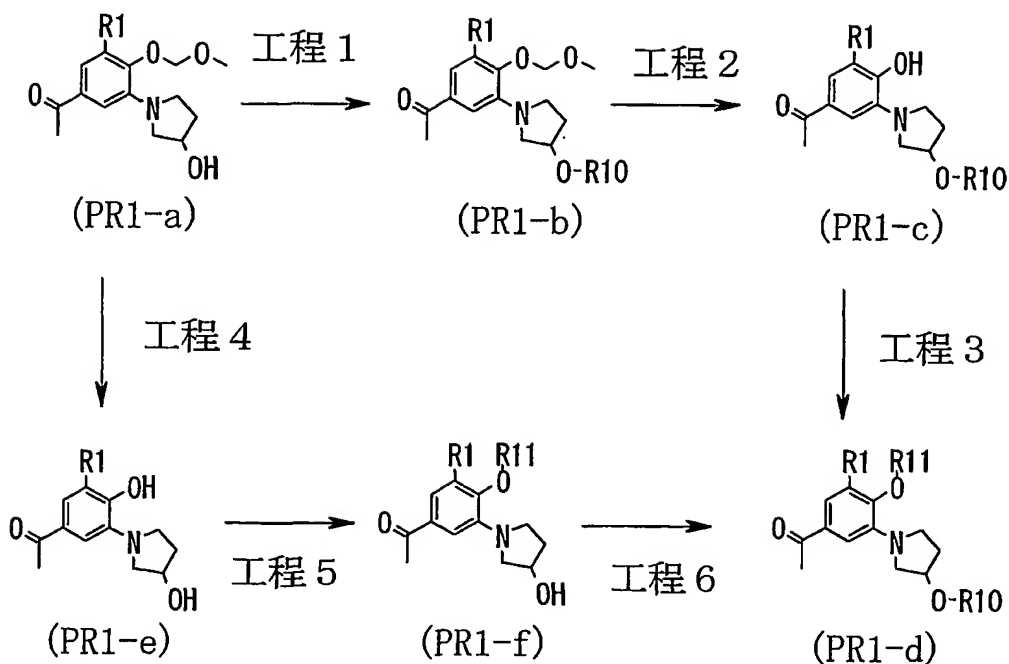
15 本製造法 M0 において、R6 および R7 はその導入後の適切な段階で当該研究者が
容易に予想のつく方法により、定義されていない構造へと変換を受ける場合があ
るものとする。また、工程 1 で環化して得られた -N-Y1-Y2-Y3(-N) の部分も同様
に、定義されていない構造へと変換を受ける場合があるものとする
(-N-Y1-Y2-Y3(-N) の部分の変換は後述するいくつかの製造法例に記載されてい
20 る)。

本製造法で得られた化合物 (M0-b)、(M0-c) および (M0-d) は、製造法 A に従い最
終目的化合物へと導かれる。

<製造法 PR>

製造法 PR は、ピロリジン誘導体の一般的合成法である。

25 (スキーム PR-1)



スキーム PR-1 は、製造法 M0 の工程 1 で環化して得られた -N-Y1-Y2-Y3(-N)の部分がさらに構造変換を受ける場合の製造法の一つである。式中 R1' は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R10 および R11 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。また、式中では化合物 (PR1-a) および (PR1-b) のフェノール性水酸基の保護基をメトキシメチル基に限定して記載しているが必ずしもこれに限定されるものではない。

工程 1 は化合物 (PR1-a) の水酸基に置換基 R10 を導入する工程である。反応は、適切なアルカリ性含水有機溶媒中、相関移動触媒の存在下、試薬 R10-X3 を用いて行う。望ましくは、50%水酸化ナトリウム水溶液とトルエンの混合溶媒中、テトラブチルアンモニウムブロミドの存在下に、試薬 R10-X3 を化合物 (PR1-a) に反応させて行い化合物 (PR1-b) を得る。ここで、X3 はハロゲンおよびスルホネート等の脱離基である。

工程 2 は化合物 (PR1-b) を製造法 M0 の工程 2 と同様に処理して、化合物 (PR1-c) を得る工程である。

工程 3 は化合物 (PR1-c) のフェノール性水酸基に新たな置換基 R11 を導入する

工程である。化合物 (PR1-c) を製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして、R11 の導入された化合物 (PR1-d) を得ることができる。

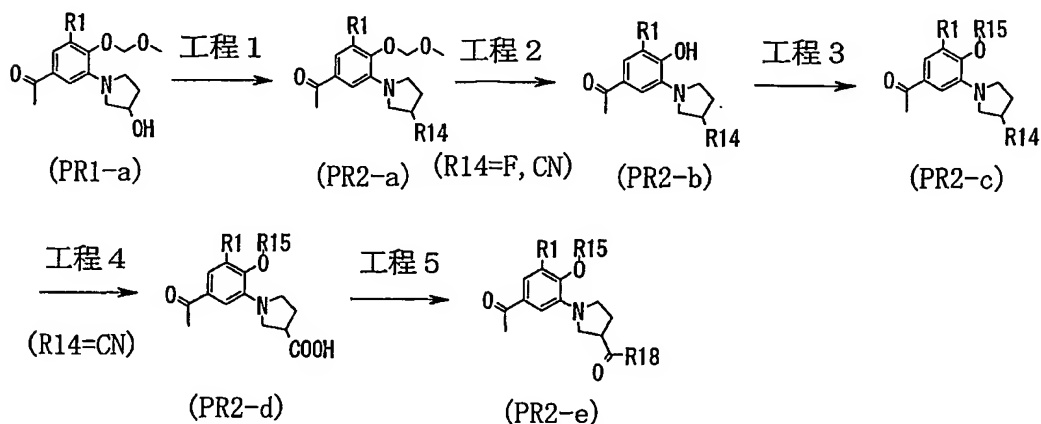
工程 4 は化合物 (PR1-a) を製造法 M0 の工程 2 と同様に処理して、化合物 (PR1-e) を得る工程である。

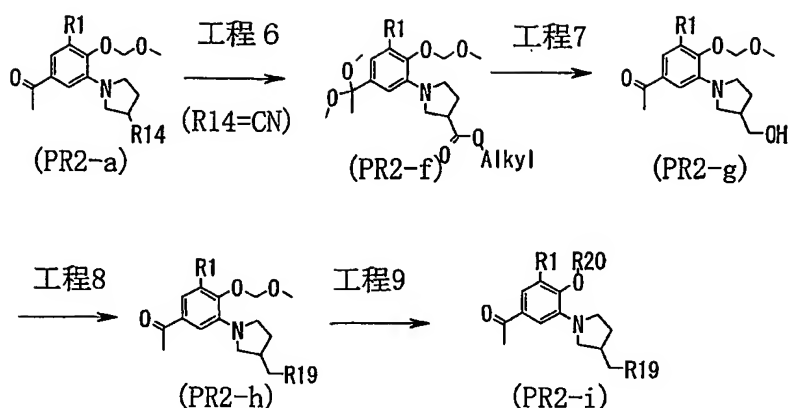
- 5 工程 5 は化合物 (PR1-e) のフェノール性水酸基の方のみに、選択的に置換基 R11 を導入する工程である。化合物 (PR1-e) の 2 つの水酸基の反応性の差を利用して、製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして、R11 の導入された化合物 (PR1-f) を得ることができる。

- 10 工程 6 は化合物 (PR1-f) を本スキーム PR-1 の工程 1 と同様の処理をして、化合物 (PR1-d) を得る工程である。

本スキーム PR-1 で得られた化合物 (PR1-b) および (PR1-d) は製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム PR-2)





スキーム PR-2 は、製造法 M0 の工程 1 で環化して得られた -N-Y1-Y2-Y3(-N) の部分がさらに構造変換を受ける場合の製造法の一つである。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R15 および R20 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

工程 1 は化合物 (PR1-a) の水酸基を置換基 R14 (F または CN) で置き換える工程である。

R14 がフルオロの場合：化合物 (PR1-a) をジクロロメタン中、ジエチルアミノサルファトリフルオリド (DAST) で処理することにより化合物 (PR2-a: R14=F) を得る。

R14 がシアノの場合：化合物 (PR1-a) をジクロロメタン等の適切な溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下に、メタンсульホニルクロリド等のアシルクロリド試薬で水酸基を脱離基に変換する。続いて、この中間体にシアン化水素の塩を反応させてシアノ基を導入する。好ましくは、ジメチルホルムアミドにその中間体を加え、テトラブチルアンモニウムヨード存在下に、シアン化ナトリウムを反応させて化合物 (PR2-a: R14=CN) を得る。

工程 2 は化合物 (PR2-a) (R14=F または CN) を製造法 M0 の工程 2 と同様に処理して、化合物 (PR2-b) (R14=F または CN) を得る工程である。

工程 3 は化合物 (PR2-b) (R14=F または CN) のフェノール性水酸基に置換基 R15 を導入する工程である。化合物 (PR2-b) を製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして、R15 の導入された化合物 (PR2-c) (R14=F または CN) を得ることができ

る。

5 工程 4 は R14=CN の化合物 (PR2-c) をアルカリ加水分解によりシアノ基をカルボキシ基に変換し化合物 (PR2-d) へと変換する工程である。好ましくは、R14=CN の化合物 (PR2-c) を水酸化ナトリウム水溶液とエタノールの混合溶媒中で加熱還流して反応させ、化合物 (PR2-d) を得ることができる。

10 工程 5 は化合物 (PR2-d) のカルボン酸を常法によりエステル化したりアミド化し置換基 R18 を導入する工程である。化合物 (PR2-d) のカルボン酸を、クロロギ酸エステルを用いた酸混合物法やオギザリルクロリドを用いた酸クロリド法等の常法を用い活性種に変換したのち、アルコールやアミンと反応させることにより (PR2-e) へと変換できる。または、(PR2-d) を適切な塩基存在下、相当するアルキルハライド試薬と反応させても、ジメチルアミノピリジン存在下 *t*-ブチルアルコール中、ジ第 3 ブチルジカーボネートと反応させてもエステル化できる。また、(PR2-d) をアルコールやアミンとペプチド化縮合剤を用いて脱水反応を行っても (PR2-e) へと変換できる。その他、既知の可能な反応を用いても合成できる。R18
15 は各種アミノ基、各種アルコキシ基を意味する。

工程 6 は化合物 (PR2-a:R14=CN) を、工程 4 と同様のアルカリ加水分解に続いて工程 5 のエステル化と同様の処理をした後に、アセトフェノンのカルボニル基をケタール保護する工程である。化合物 (PR2-a:R14=CN) が、カルボン酸のエステルへと導かれた後、酸性条件下でオルトギ酸メチル等のケタール化試薬と反応させて化合物 (PR2-f) を得る。好ましくは、カンファースルホン酸やパラトルエンスルホン酸等の酸触媒とモレキュラーシブス 3A 存在下、メタノール中オルトギ酸メチルとカルボニル基を反応させて化合物 (PR2-f) を得る。
20

工程 7 は化合物 (PR2-f) のエステル基を還元してヒドロキシメチル基に変換後、アセトフェノンのカルボニル基のケタール保護のみ選択的に脱保護する工程である。まず、化合物 (PR2-f) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の適切な溶媒中、水素化リチウムアルミニウム等のエステルを還元する試薬で反応させ、ヒ
25

ドロキシメチル基に変換する。つづいて、穏和な酸性条件、望ましくは、酢酸—テトラヒドロフラン—水（４：１：１）の混合酸溶媒条件下で、フェノール性水酸基のメトキシメチル基を残したまま、カルボニル基のケタール保護基のみ選択的脱保護し化合物 (PR2-g) を得る。

- 5 工程 8 は化合物 (PR2-g) の水酸基を置換基 R19 (シアノ基、または各種アルコキシ基) に変換する工程である。

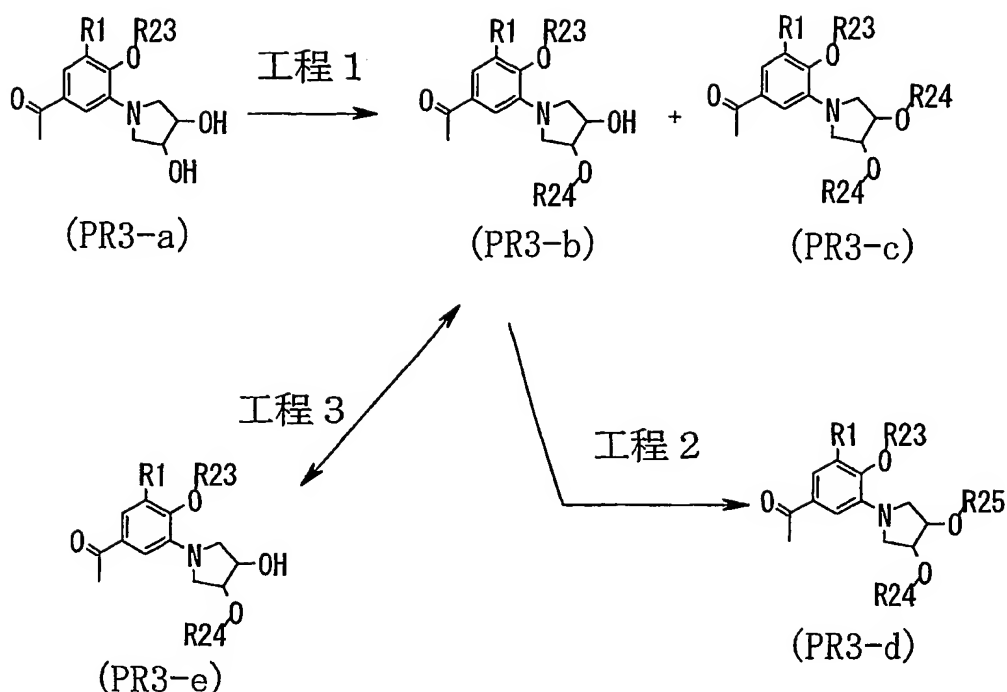
R19 がシアノ基の場合：工程 1 の R14 がシアノ基の場合の変換と同様に処理して、化合物 (PR2-g) のヒドロキシメチル基をシアノメチル基へと変換した化合物 (PR2-h) を得る。R19 はシアノ基を意味する。

- 10 R19 が各種アルコキシ基の場合：化合物 (PR2-g) をスキーム PR-1 の工程 1 と同様の処理をして、各種アルコキシ基へと変換された化合物 (PR2-h) を得る。R19 はスキーム PR-1 の OR10 と同義である。

- 15 工程 9 は化合物 (PR2-h) のフェノール性水酸基の保護基であるメトキシメチル基の脱保護後、置換基 R20 を導入する工程である。まず化合物 (PR2-h) を製造法 M0 の工程 2 と同様の処理をして、メトキシメチル基をはずす。つづいて、製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして、R20 の導入された化合物 (PR2-i) を得る。

本スキーム PR-2 で得られた化合物 (PR2-c)、(PR2-e) および (PR2-i) は製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

- 20 (スキーム PR-3)



スキーム PR-3 は、製造法 M0 の工程 1 で環化して得られた -N-Y1-Y2-Y3(-N) の部分がさらに構造変換を受ける場合の製造法の一つである。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R23, R24 および R25 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

工程 1 は化合物 (PR3-a) をスキーム PR-1 の工程 1 と同様に処理して、置換基 R24 が一つ導入された化合物 (PR3-b) と置換基 R24 が二つ導入された化合物 (PR3-c) を得る工程である。あるいは R24 がメトキシメチル基等の場合、化合物 (PR3-a) に、過剰のメトキシメチルクロリドをジイソプロピルエチルアミン存在下に反応させて化合物 (PR3-b)、(PR3-c) を得ることもできる。化合物 (PR3-b) と (PR3-c) はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離できる。

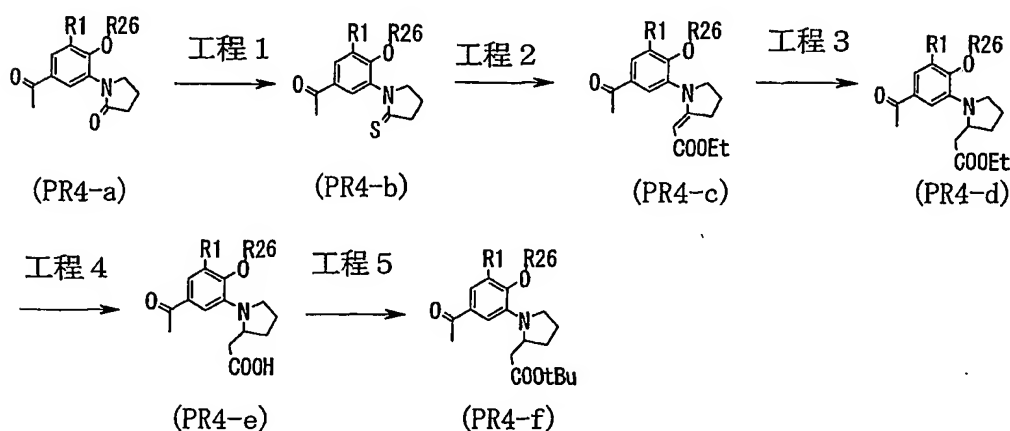
工程 2 は化合物 (PR3-b) を工程 1 と同様の処理をして、新たに置換基 R25 の導入された化合物 (PR3-d) を得る工程である。

工程 3 は化合物 (PR3-b) の水酸基の立体的反転反応を行い化合物 (PR3-e) を得る工程である。化合物 (PR3-b) をジクロロメタン中、トリエチルアミン、ジメチルア

ミノピリジン存在下、*m*-ニトロベンゼンスルホニルクロリドを反応させる。つぎに、ジメチルスルホキシド中加熱条件下、酢酸セシウムで処理し水酸基の反転したアセテート体を得る。これを、メタノール中に炭酸カリウムで処理し水酸基の反転した化合物 (PR3-e) を得る。

- 5 スキーム PR-3 で得られた化合物 (PR3-b)、(PR3-c) および (PR3-d) は製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。また、(PR3-e) に関しては本スキームの工程 2 と同様の処理をされた後、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム PR-4)



- 10 スキーム PR-4 は、製造法 M0 の工程 1 で環化して得られた -N-Y1-Y2-Y3(-N) の部分がさらに構造変換を受ける場合の製造法の一つである。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R26 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

- 15 工程 1 は化合物 (PR4-a) を 1,4-ジオキサン溶媒中加熱条件下、Lawesson's 試薬処理し、チオアミド (PR4-b) を得る工程である。

工程 2 は化合物 (PR4-b) をエチル 0-トリフルオロメタンスルフォニルヒドロキシアセテート、トリフェニルホスフィン、トリエチルアミンで処理し、化合物 (PR4-c) を得る工程。

工程 3 は化合物 (PR4-c) を 1,2-ジクロロエタン中、酢酸存在下で、トリアセト

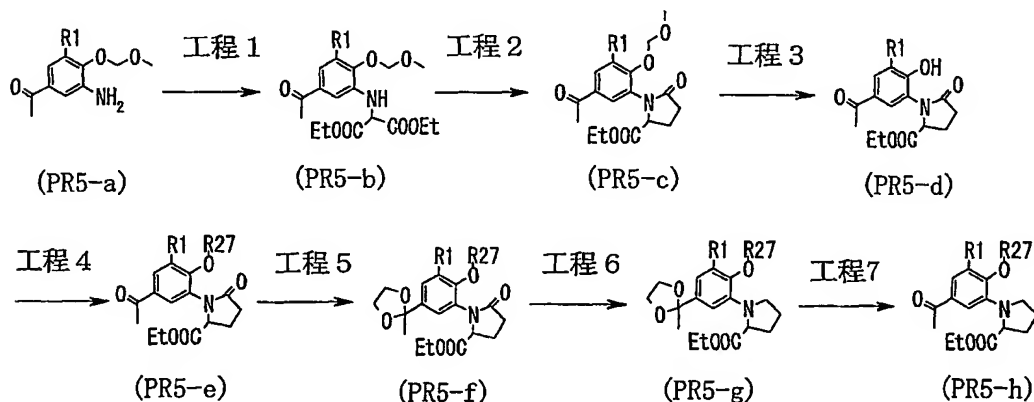
キシ水素化ホウ素ナトリウムと反応させエナミンの還元を行うことにより化合物 (PR4-d) を得る工程である。

- 5 工程 4 は化合物 (PR4-d) を、置換基 R26 が影響を受けないような適切な条件下でカルボン酸誘導体 (PR4-e) へと導く工程。一般的には、アルコール中もしくはアルコール-テトラヒドロフラン混合溶媒中で、水酸化ナトリウム水溶液や水酸化リチウム水溶液等で処理してアルカリ加水分解を行い (PR4-e) を得る。

工程 5 は化合物 (PR4-e) を第 3 ブタノール中、ジメチルアミノピリジン存在下で、ジ第 3 ブチルジカーボネート で処理して第 3 ブチルエステル化された (PR4-f) へと導く工程である。

- 10 本スキーム (PR-4) で得られた化合物 (PR4-c), (PR4-d) および (PR4-f) は製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム PR-5)



- 15 スキーム PR-5 は、製造法 M0 の工程 1 で環化して得られた -N-Y1-Y2-Y3(-N) の部分がさらに構造変換を受ける場合の製造法の一つである。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R27 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

- 20 工程 1 は化合物 (PR5-a) をトルエン溶媒中加熱条件下、触媒量のロジウム(II) アセテートダイマーと既知試薬のジエチルジアゾマロネートで処理し、化合物 (PR5-b) を得る工程である。

工程 2 は化合物 (PR5-b) をエタノール中加熱条件下、当量のナトリウムエトキシド、アクリル酸エチルで処理し、環化した化合物 (PR5-c) を得る工程である。

工程 3 は化合物 (PR5-c) をエタノール中加熱条件下、5 規定塩酸で処理し、保護基メトキシメチル基のはずれた化合物 (PR5-d) を得る工程である。

- 5 工程 4 は化合物 (PR5-d) を、新たな置換基 R27 の導入された化合物 (PR5-e) へと導く工程。製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして、化合物 (PR5-e) を得ることができる。

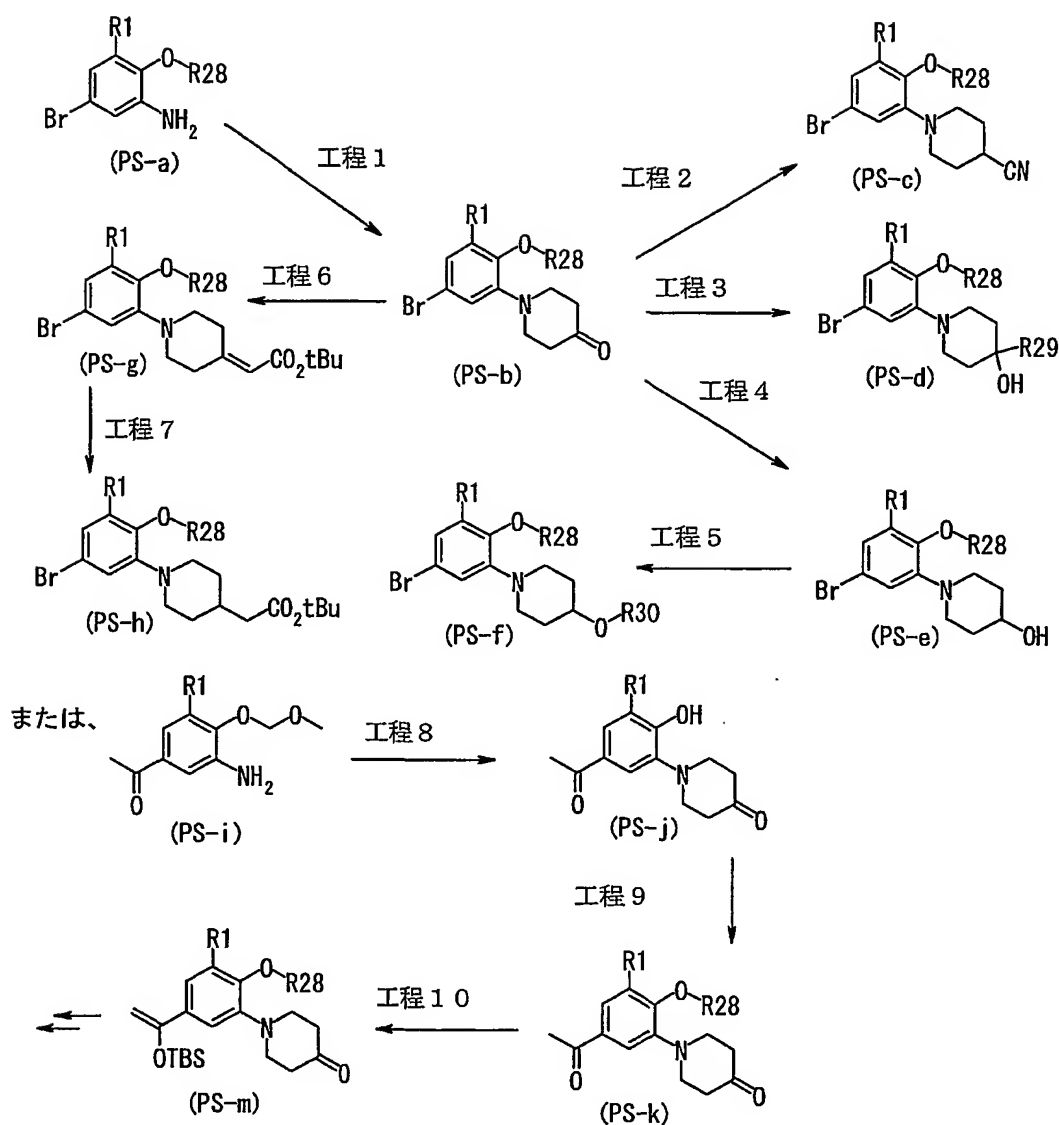
- 10 工程 5 は化合物 (PR5-e) をジクロロメタン中、1, 2-ビス(トリメチルシロキシ)エタン、トリエチルシリルトリフラートで処理し、(PR5-e) のアセチルのカルボニルをケタール保護した (PR5-f) を得る工程である。

工程 6 は化合物 (PR5-f) のラクタム部分カルボニル基を還元しメチレンに変換する工程である。(PR5-f) をテトラヒドロフラン等の適切な溶媒中、カルボニルハイドライドトリス(トリフェニルフォスフィン) ロジウム(I)、ジフェニルシランで反応させることにより化合物 (PR5-g) を得ることができる。

- 15 工程 7 は化合物 (PR5-g) を 5 % 塩酸—テトラヒドロフラン中反応させることにより、ケタールの脱保護した化合物 (PR5-h) を得ることができる。

本スキーム PR-5 で得られた化合物 (PR5-d), (PR5-e) および (PR5-h) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

<製造法 PS>



本製造法 PS はピペリジン誘導体の一般的合成法である。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R28 および R30 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

- 5 工程 1 は化合物 (PS-a) をホルムアルデヒドと反応させイミンとした後に、エノールエーテル構造を有するジエンとヘテロ Diels-Alder 反応を行いオキシピペリジン環を形成する工程である。好ましくは、化合物 (PS-a) をジクロロメタン中硫酸マグネシウム存在下、37%ホルマリンと反応させイミンとし反応液をセライト濾

過する。この濾液に 2-トリメチルシリルオキシ-1,3-ブタジエンとトルエンを加え、-70℃に冷却した後に、ジエチルアルミニウムクロリド 1M ヘキサン溶液を滴下し以後昇温する。反応終了後、テトラヒドロフラン溶液に置換し 1N-塩酸で処理しシリルエノールエーテルをケトンへと変換し化合物(PS-b)を得ることができる。

工程 2 は化合物(PS-b)をジメトキシエタン-第 3 ブタノール中、第 3 ブトキシカリウム存在下、パラトルエンスルホンルメチルイソシアニド(TosMIC)で処理し、オキシ基がシアノ基に変換された化合物(PS-c)を得る工程である。

10 工程 3 は化合物(PS-b)のカルボニルに種々の有機金属試薬を反応させ、置換基 R29 の付加した 3 級アルコール体(PS-d)を得る工程である。たとえば、化合物(PS-b)にメチルマグネシウムブロミドをジエチルエーテル中で反応させて、メチル基の付加した(PS-d)を得ることができる。R29 はアルキル、アルケニルおよびアルキニルである。

15 工程 4 は化合物(PS-b)を、還元試薬で処理してアルコール化合物(PS-e)へと導く工程である。種々の還元試薬が使用可能であるが、好ましくは、メタノール-ジクロロメタン混合溶媒中に水素化ホウ素ナトリウムで処理し化合物(PS-e)を得ることができる。

20 工程 5 は化合物(PS-e)を製造法 PR のスキーム PR-1 の工程 1 と同様に処理して、水酸基に新たな置換基 R30 の導入された化合物(PS-f)を得る工程である。置換基 R30 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

25 工程 6 は化合物(PS-b)のカルボニル基に対し Horner-Emmons 反応を行い、増炭した不飽和エステル(PS-g)を得る工程である。ジエチルホスホノ酢酸第 3 ブチルエステルを 1,2-ジメトキシエタン中、水素化ナトリウムで処理した後に、1,2-ジメトキシエタンに溶解させた化合物(PS-b)を加え化合物(PS-g)を得ることができる。

工程 7 は不飽和エステルの 1,4 還元を行う工程である。化合物(PS-g)をジクロ

ロメタン-メタノールの混合溶媒中、触媒量の塩化ニッケル(II) 6水和物存在下、水素化ホウ素ナトリウムで処理したり、メタノール中でマグネシウムと反応させる事等により不飽和エステルの選択的な 1,4 還元を行うことができ、化合物 (PS-h)を得ることができる。

5 また、ピペリジン誘導体は以下の工程 8 から 10 を行っても合成できる。

工程 8 は化合物 (PS-i) に工程 1 と同様の処理を行い、オキシピペリジン環の形成と、フェノール性水酸基の保護基であるメトキシメチル基の脱保護を同時に達成した化合物 (PS-j)を得る工程である。

10 工程 9 は化合物 (PS-j) を製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様に処理して、置換基 R28 で置換された化合物 (PS-k)を得る工程である。

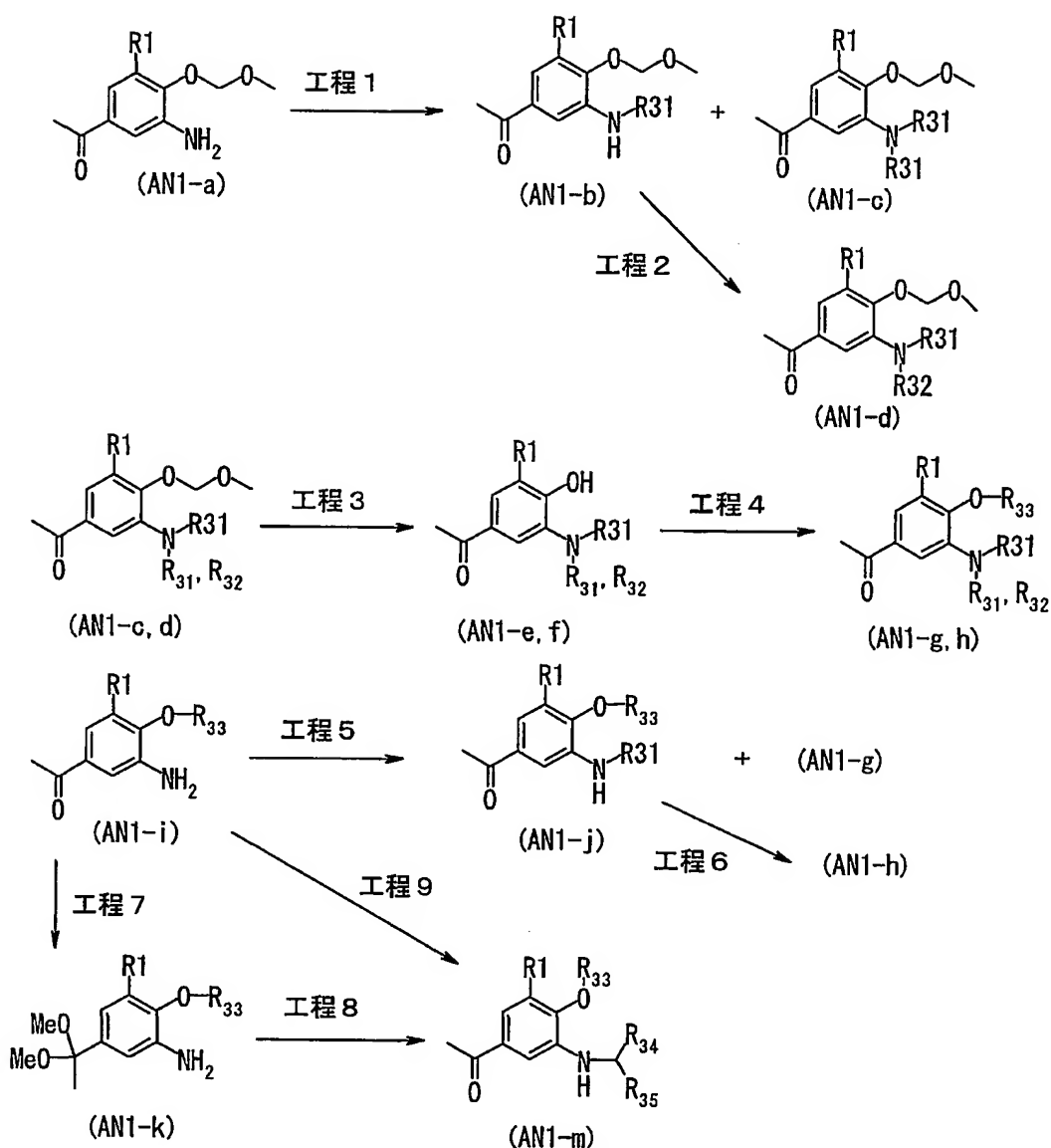
15 工程 10 は化合物 (PS-k) のアセトフェノンのカルボニルを選択的に保護する工程である。化合物 (PS-k) をテトラヒドロフラン中、トリエチルアミンを加え-70 度に冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸第 3 ブチルジメチルシリルで処理する。反応の様子を薄層カラムクロマトグラフィーで調べつつ必要ならば徐々に昇温する。低温下に水を加え反応停止し化合物 (PS-m)を得ることができる。

この後、化合物 (PS-m) は工程 2, 3, 4 と同様の処理を行うことが可能である。または直接、製造法 A にならってアシルブロミドに変換し最終目的化合物へと導くこともできる。

20 本製造法で得られた化合物 (PS-b), (PS-c), (PS-d), (PS-e), (PS-f), (PS-g), (PS-h), (PS-j) および (PS-k) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

<製造法 AN>

(スキーム AN-1)



本スキームはアニリン誘導体の一般的合成を示す。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R31、R32 および R33 は、製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

- 5 工程 1 は化合物 (AN1-a) のアミノ基に置換基 R31 を一つないしは二つ導入する工程である。化合物 (AN1-a) を、製造法 M0 の工程 3 の水酸基に対する R7 導入法とほぼ同様の処理をして、化合物 (AN1-b) と (AN1-c) を得ることができる。R31 がアシル基やスルフォニル基を介して結合せず、単純なアルキル基でアニリンのアミ

ノ基に結合している場合(試薬として R31-I や R31-Br を用いる場合等)、置換基 R31 導入にあたっては加温条件下で長時間反応が必要なこともある。なお、化合物 (AN1-b) と (AN1-c) はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離精製できる。

5 工程 2 は化合物 (AN1-b) を工程 1 と同様の処理をして、新たな置換基 R32 を導入した化合物 (AN1-d) を得る工程である。

工程 3 は化合物 (AN1-c) と (AN1-d) を、製造法 M0 の工程 2 と同様の処理をして、それぞれ化合物 (AN1-e) と (AN1-f) を得る工程である。

10 工程 4 は化合物 (AN1-e) と (AN1-f) を、製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をしてそれぞれ化合物 (AN1-g) と (AN1-h) を得る工程である。

工程 5 は出発原料として化合物 (AN1-i) を用い、工程 1 と同様の処理をすることにより、置換基 R31 と R33 の入った化合物 (AN1-j) を得る工程である。また、この方法によっても化合物 (AN1-g) を得ることができる。

15 工程 6 は化合物 (AN1-j) を工程 2 と同様の処理をすることにより、化合物 (AN1-h) を得る工程である。

工程 7 は化合物 (AN1-i) をスキーム PR-2 の工程 6 のケタール化反応ステップと同様の処理をして、化合物 (AN1-k) を得る工程である。

20 工程 8 は化合物 (AN1-k) に、アルデヒドあるいはケトン (R34-(C=O)-R35 であらわされる) と還元剤を用いて還元アミノ化反応を行うことにより、化合物 (AN1-m) を得る工程である。

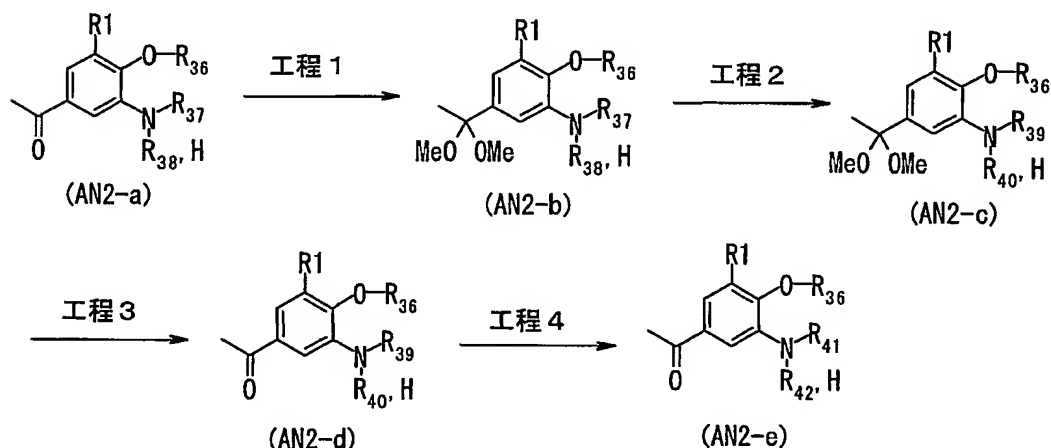
25 化合物 (AN1-k) に、メタノール-酢酸の混合溶媒中でシアノ水素化ホウ素ナトリウムを作用させるか、1,2-ジクロロエタン-酢酸の混合溶媒中でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを作用させることにより、ケタール保護基も脱保護された化合物 (AN1-m) を一気に得ることができる。R34 と R35 はどちらか一方が水素であってもよく、さらに R34 と R35 が一緒になって環を形成していてもよい。

工程 9 は化合物 (AN1-i) にケタール保護することなく、アルデヒドあるいはケト

ン (R34-(C=O)-R35 であらわされる) と還元剤を用いて還元アミノ化反応を行うことにより、化合物 (AN1-m) を得ることができる場合の工程である。通常この場合、1,2-ジクロロエタン-酢酸の混合溶媒中でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを作用させる。

- 5 本スキーム AN-1 で得られた化合物 (AN1-b), (AN1-c), (AN1-d), (AN1-e), (AN1-f), (AN1-g), (AN1-h), (AN1-j) および (AN1-m) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム AN-2)



- 10 スキーム AN-2 は、スキーム AN-1 で合成した中間体のアニリン窒素上の置換基を、さらに構造変換する一般的合成法である。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R36 は、製造法 MO で定義した R6 および R7 と同義である。式中 R37 および R38 は、どちらか一方か両方がアミドとなってアニリン窒素と結合している場合、あるいは、それら置換基上にエステル構造を有している場合とがある。出発原料 (AN2-a) のアニリン窒素上の置換基は、一つは水素原子であって良い。
- 15

工程 1 は化合物 (AN2-a) を、製造法 PR のスキーム PR-2 の工程 6 のケタール化反応ステップと同様の処理をして、カルボニルの保護された化合物 (AN2-b) を得る工程である。

5 工程 2 は化合物 (AN2-b) を還元剤で処理し、アミド基をメチレンアミノ基に変換したり ($-N-CO- \rightarrow -N-CH_2-$)、エステルをアルコールへと変換する ($-CO-O- \rightarrow -CH_2-OH$, $-O-CO- \rightarrow -OH$) 工程である。好ましくは化合物 (AN2-b) を、ジエチルエーテル中、水素化リチウムアルミニウムで処理することにより、化合物 (AN2-c) を得ることができる。置換基 R39 と R40 は、それぞれ R37 と R38 が上記の変換を受けたあとの構造と定義される。

工程 3 は化合物 (AN2-c) を、製造法 PR のスキーム PR-2 の工程 7 のケタール脱保護反応のステップと同様の処理をして、化合物 (AN2-d) を得る工程である。

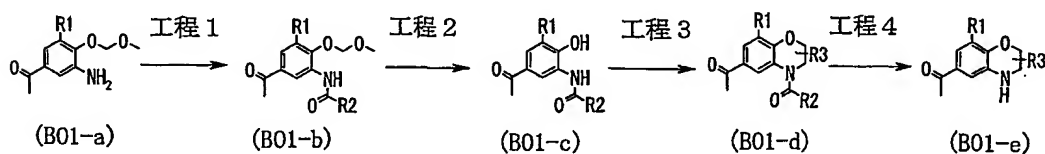
10 工程 4 は化合物 (AN2-d) が置換基 R39 あるいは R40 上に水酸基を有している場合にのみ行う工程であり、その水酸基に新たな置換基が導入され、結果として置換基 R41 および R42 へと変換された化合物 (AN2-e) を得ることができる。

本工程で行う反応は、製造法 PR のスキーム PR-1 の工程 1 と同様にして行う。本スキーム AN-2 で得られた化合物 (AN2-d) および (AN2-e) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

15 <製造法 B0>

製造法 B0 において以下に示すスキーム B0-1, 2, 3, 4 は、ベンズオキサジン誘導体の一般的合成法を表す。

(スキーム B0-1)



20 式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で定義した R1 と同義である。R2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基等を表す。R3 は水素原子、ハロゲン基、オキシ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基を表す。

工程 1 はアミノ基のアシル化の方法である。テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル等の溶液中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下、各種アシルクロリドを室温で作用させることあるいは、ピリジン溶液中、各種酸無水物を作用させるいずれかを選択することにより (B01-b) を得ることができる。

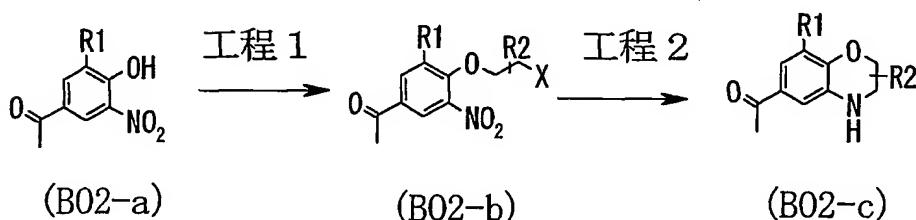
- 5 工程 2 はアルコールの保護基のメトキシメチル基の脱保護の方法である。テトラヒドロフラン、アセトン溶媒中、希塩酸水溶液、10%過塩素酸水溶液を室温で作用させることにより (B01-c) を得ることができる。

- 10 工程 3 は水酸基、アミノ基のアルキル化の方法である。ジメチルホルムアミド溶液中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種ジハライド、ジメシレート、ジトシレートを室温から 150℃までの加熱条件下で作用させることにより (B01-d) を得ることができる。

- 15 工程 4 は脱アシル化の方法である。メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液で室温から溶媒の還流温度で作用させることあるいは、塩酸水溶液で室温から溶媒の還流温度で作用させることにより (B01-e) を得ることができる。

本スキーム B0-1 で得られた化合物 (B01-d) および (B01-e) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム B0-2)



- 20 式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で定義した R1 と同義である。R2 はスキーム B0-1 に記載の R3 と同義である。

工程 1 は、水酸基のアルキル化の方法である。ジメチルホルムアミド溶液中、各種ジハライド、ジメシレート、ジトシレートを室温から 150℃までの加熱条件

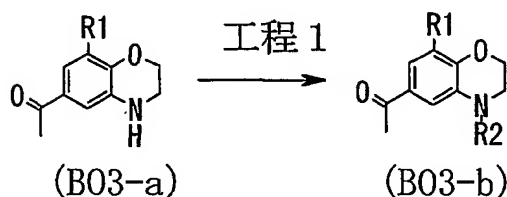
下で作用させることにより (B02-b) を得ることができる。

工程 2 はオキサジン環を形成させる方法。ジメチルホルムアミド溶液中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種ジハライド、ジメシレート、ジトシレートを室温から 150℃までの加熱条件下で作用させる。

5 続いて、エタノール、メタノール溶液中、触媒量のパラジウム炭素存在下、水素雰囲気中、室温で作用させることにより (B02-c) を得ることができる。

本スキーム B0-2 で得られた化合物 (B02-c) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム B0-3)



式中 R1 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基を表す。R2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、末端または分岐状にシアノ基を有するアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアリアルアルキル基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいスルフォニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシル基等

15 を表す。

工程 1 はアミノ基のアルキル化、アシル化、置換カルバモイル化およびウレタン化等の方法であり、以下の 1 から 4 の方法がある。

- 20
1. ジメチルホルムアミド溶液中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種ハライド、メシレート、トシレートを室温から 150℃までの加熱条件下で作用させることにより (B03-b) を得ることができる。
 2. テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル等の溶液中、ピリジン、

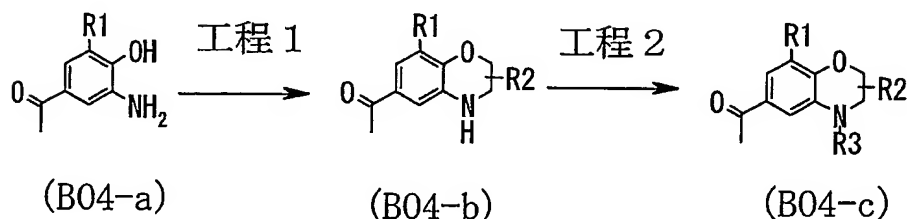
トリエチルアミン等の塩基存在下、各種アシルクロリド、各種スルフォニルクロリド、各種イソシアネートを室温で作用させることあるいは、ピリジン溶液中、各種酸無水物を作用させるいずれかを選択することにより (B03-b) を得ることができる。

5 3. メタノール、エタノール溶媒中、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジン存在下、エチル N-(1-シアノ)イミノフォルメートと室温から溶媒の還流温度で作用させることにより (B03-b) を得ることができる。

4. メタノール、エタノール溶媒中、触媒量の p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸存在下、オルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチルを作用させ、アセチル基をケタール保護し上記 1 から 3 の方法を用い各種置換基導入した後、酸性条件下で脱保護することにより (B03-b) を得ることができる。

本スキーム B0-3 で得られた化合物 (B03-b) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム B0-4)



15

式中 R¹ は製造法 PP の工程 1 で定義した R¹ と同義である。R² はスキーム B0-1 に記載の R³ と同義である。R³ はスキーム B0-3 に記載の R² と同義である。

工程 1 はアルキル化の方法である。TAWADA, H.; SUGIYAMA, Y.; IKEDA, H.; YAMAMOTO, Y.; MEGURO, K.; Chem Pharm Bull, 38 (5), 1238-1245 (1990) の方法、
 あるいはメタノール、エタノール、トルエン溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下、室温から溶媒の還流温度でアシルプロミド、マレイン酸無水物等を作用させた後、メタノール、エタノール溶媒中、炭酸カリウムトリエチルアミン等の塩基存在下、室温から溶媒の還流温度で作用さ

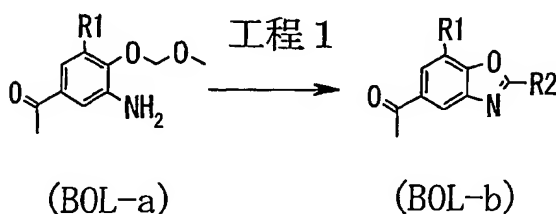
20

せることにより (B04-b) を得ることができる。

工程 2 はアミノ基のアルキル化、アシル化、置換カルバモイル化およびウレタン化等の工程である。スキーム B0-3 の工程 1 と同様の処理をして (B04-c) を得る。本スキーム B0-4 で得られた化合物 (B04-b) および (B04-c) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

5

<製造法 BOL>



製造法 BOL は、ベンズオキサゾール誘導体の一般的合成法である。式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で定義した R1 と同義である。R2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基等を表す。

10

工程 1 はオキサゾール環を形成する方法である。テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、各種酸クロリドと作用させ、次にエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン等の溶媒中、希塩酸水溶液、p-トルエンスルホン酸と作用させることにより (BOL-b) を得ることができる。

15

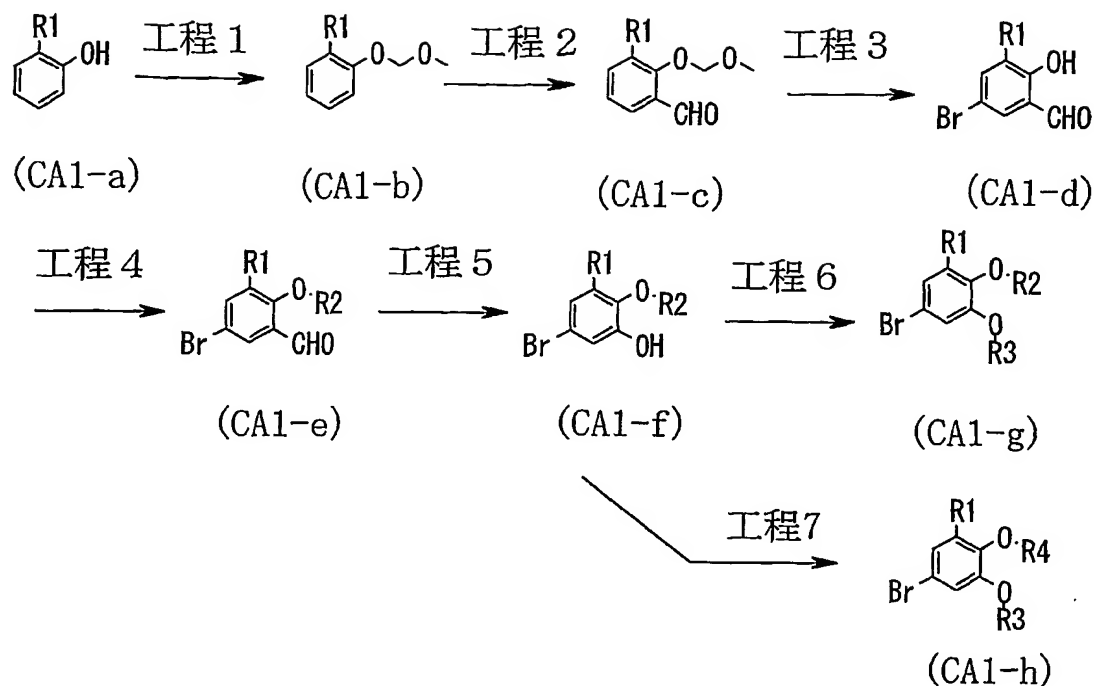
製造法 BOL で得られたベンズオキサゾールエタノン誘導体 (BOL-b) は製造法 A の方法に従って最終化合物へと導かれる。

<製造法 CA>

製造法 CA において以下に示すスキーム CA-1, 2, 3 は、カテコール誘導体の一般的合成法を表す。

20

(スキーム CA-1)



式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R2, R3 および R4 は製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である

5 工程 1 は化合物 (CA1-a) の水酸基をメトキシメチル化する方法である。ジメチルホルムアミド中で (CA1-a) と水素化ナトリウムを室温にて処理した後に、メトキシメチルクロリド (MOM-Cl) を作用させることで (CA1-b) が得られる。

10 工程 2 は (CA1-b) のメトキシメチル基の置換基効果を利用したオルトリチオ化をへてホルミル基を導入する方法である。ジエチルエーテル溶媒中氷冷下 (CA1-b) にテトラメチルエチレンジアミン存在下 n-ブチルリチウムで処理した後、ジメチルホルムアミドまたは N-ホルミルモルホリン等のホルミル化剤によりオルトホルミル化体 (CA1-c) を得る。

工程 3 は (CA1-c) のメトキシメチル基のパラ位をブロム化する方法である。メタノール中室温で (CA1-c) と臭素を反応させる、この際系中に発生した臭化水素によりメトキシメチル基は脱離して (CA1-d) を得る。

15 工程 4 は (CA1-d) の水酸基に種々の置換基導入する方法である。製造法 M0 の工

程 3 の R7 導入と同様の手法により化合物 (CA1-e) を得る。

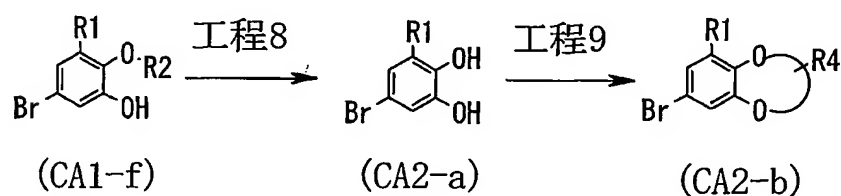
工程 5 はホルミル基から水酸基へ酸化変換する方法。ジクロルメタン中 (CA1-e) を室温または加温してメタクロル過安息香酸を作用させた後、精製したエステルをメタノール中で炭酸カリウムを用いて加水分解して (CA1-f) を得る。

5 工程 6 は本スキーム CA-1 の工程 4 と同様の方法で置換基 R3 が導入された化合物 (CA1-g) を得る。

工程 7 は R2 が水酸基の保護基となっている場合の置換基 R4 への変換方法である。製造法 M0 の工程 2 と工程 3 の連続処理と同様にして化合物 (CA1-h) を得る。

10 本スキーム CA-1 で得られた化合物 (CA1-g) および (CA1-h) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム CA-2)



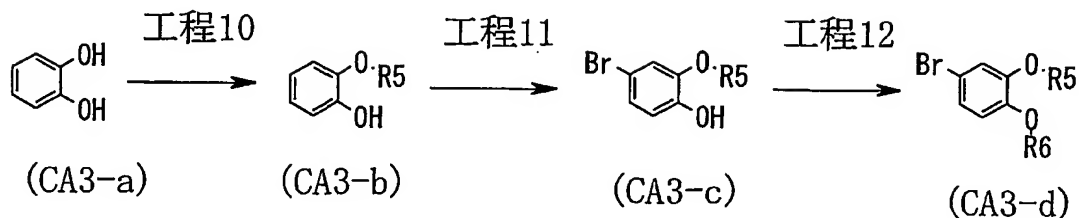
15 スキーム CA-2 は、環状カテコール誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1 は、製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。式中 R2 および R4 は製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

工程 8 は R2 が脱離可能な水酸基の保護基である場合の、カテコール体への変換法である。R2 がメトキシメチル基の場合は (CA1-f) を 6 規定塩酸で処理することでジオール (カテコール) (CA2-a) が得られる。

20 工程 9 はカテコールのアルキル化により環化させる方法。(CA2-a) をジメチルホルムアミド、アセトニトリル又はアセトン等の溶媒中炭酸カリウム、炭酸セシウム又は水素化ナトリウム等の塩基存在下、1,2-ジブromoエチル誘導体と作用させて縮合ジオキサン環 (CA2-b) を得られる。また、(CA2-a) とアセトンを五酸化リン存在下で処理してアセトナイド体として五員環生成物 (CA2-b) が得られる。

本スキーム CA-2 で得られた化合物 (CA2-b) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム CA-3)



- 5 スキーム CA-3 は、カテコール 2 置換誘導体の一般的合成法を表す。式中 R5 および R6 は製造法 M0 で定義した R6 および R7 と同義である。

工程 10 はカテコール (CA3-a) を原料としてスキーム CA-1 の工程 4 と同様の方法で (CA3-b) を得る工程である。

- 10 工程 11 は (CA3-b) にスキーム CA-1 の工程 3 と同様の方法で、置換基を持たない水酸基のパラ位に選択的にブロム化した (CA3-c) を得る工程である。

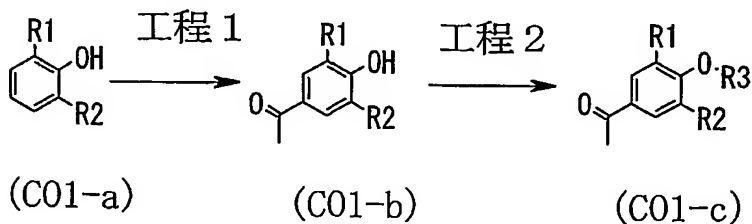
工程 12 はスキーム CA-1 の工程 4 と同様の方法で R6 の導入された (CA3-d) を得る工程である。

スキーム CA-3 で得られた (CA3-d) は製造法 A の方法に従って最終目的化合物へと導かれる。

- 15 <製造法 C0>

製造法 C0 のスキーム C0-1, C0-2, C0-3, C0-4, C0-5, C0-6, C0-7, C0-8 および C0-9 はフェノールおよびフェノキシ誘導体の一般的合成法を表す。

(スキーム C0-1)



- 20 スキーム C0-1 の式中 R1, R2 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。

R3 は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。

工程 1 はフリーデルクラフトアシル化の方法である。塩化メチレン、トルエン溶媒中、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化第二スズ等のルイス酸存在下、アセチルクロリドと-70℃から室温で作用させることにより (C01-b) を得る。

5 工程 2 はアルキル化、カーボネート化、スルホネート化等の方法である。

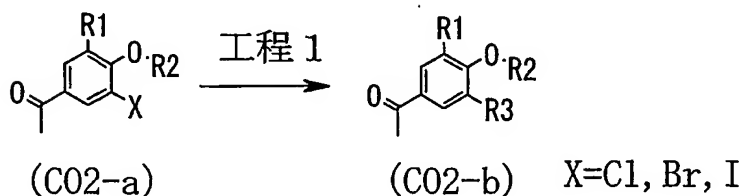
1. ジメチルホルムアミド溶液中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種ハライド、メシレート、トシレートを室温から 150℃までの加熱条件下で作用させることにより (C01-c) を得る。

10 2. テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル等の溶液中、ピリジン、トリエチルアミン等塩基存在下、各種アシルクロリド、スルフォニルクロリド、イソシアネートを-15℃から室温で作用させることあるいは、ピリジン溶液中、各種酸無水物を作用させるいずれかを選択することにより (C01-c) を得る。

15 3. テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル等の溶液中、ピリジン、トリエチルアミン等塩基存在下、クロルギ酸フェニルを作用させた後、各種アミンと作用させることにより (C01-c) を得る。

本スキーム C0-1 で得られた化合物 (C01-b) および (C01-c) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。または (C01-a) を製造法 A のスキーム A-4 の (A4-c) の変換に適用してもよい。

(スキーム C0-2)

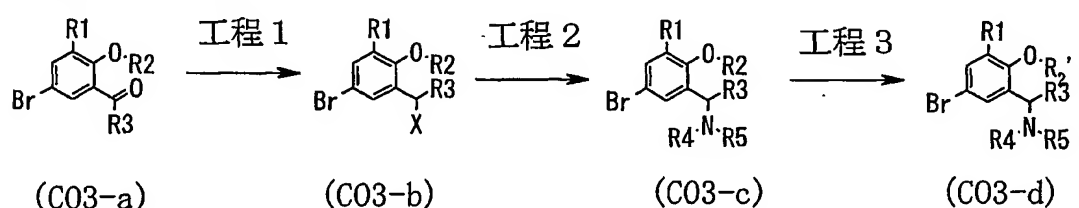


スキーム C0-2 は各種芳香環置換ベンゼン誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。R2 は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。R3 は各種芳香環を表す。

工程 1 は Stille カップリング法を用いた各種芳香環置換基の導入方法である。トルエン、キシレン等の溶媒中、触媒量のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム存在下、各種芳香環置換トリブチルスズを窒素雰囲気下、溶媒の還流温度で作用させ (C02-b) を得る。

- 5 本スキーム C0-2 で得られた化合物 (C02-b) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム C0-3)



- 10 本スキーム C0-3 は、ベンジルアミン誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1、R3 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。R2, R2' は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。R4, R5 はスキーム B0-3 に記載の R2 と同義である。また R4, R5 は一緒になって環を形成していてもよい。X は水酸基および各種スルフォネートを表す。

- 15 工程 1 はアルキルハライドを導入する方法である。メタノール、エタノール溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムを作用させた後、ジメチルフォルムアミド中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下メタンサルフォニルクロリド等を作用させ (C03-b) を得る。

工程 2 はアミノ化の方法である。

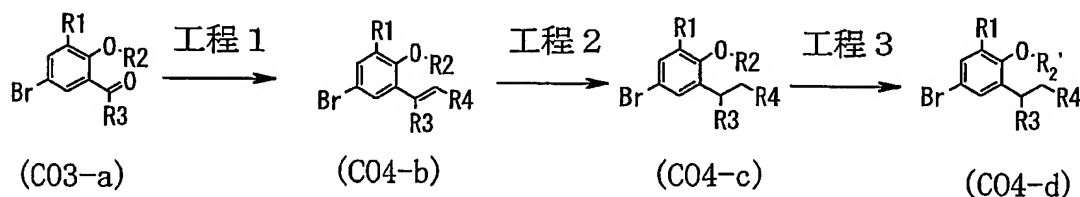
- 20 1. メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン溶媒中、各種アミンを作用させ (C03-c) を得る。
2. ジメチルフォルムアミド溶媒中、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種アミンと作用させることにより (C03-c) を得る。
3. X が水酸基の場合、トルエン溶媒中、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデ-7-

セン等の塩基存在下、ジフェニルホスホリルアジドを作用させアジド体を得た後、テトラヒドロフラン-水溶媒中、トリアルキルホスフィン、トリフェニルホスフィン等と作用させることにより (C03-c) を得る。

- 5 工程 3 は R2 が R2 が水酸基の保護基の場合の置換基 R2' への変換方法である。製造法 M0 の工程 2 と工程 3 の連続処理と同様にして化合物 (C03-d) を得る。

本スキーム C0-3 で得られた化合物 (C03-c) および (C03-d) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム C0-4)



- 10 本スキーム C0-4 は Wittig 反応を利用したフェノールおよびフェノキシ誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1 は製造法 PP で記載した R1 と同義である。R2 および R2' は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。R3 は水素原子、低級アルキル基を表す。R4 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいカルボキシル基、シアノ基等を表す

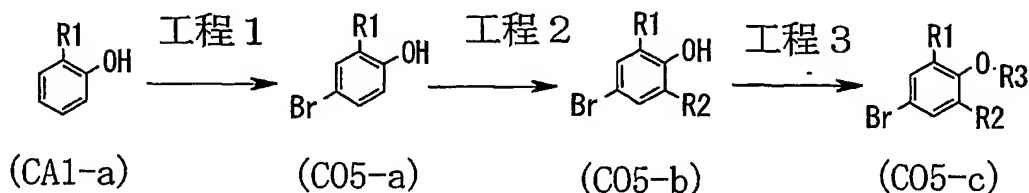
- 15 工程 1 は Wittig 反応を利用したアルキル化の方法である。塩化メチレン、テトラヒドロフラン溶媒中、各種ホスホラン誘導体を作用させる。あるいは、テトラヒドロフラン、ジメチルフォルムアミド溶媒中、カリウム第 3 ブトキシド、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種ホスフォニウム塩、ホスフォネートと作用させるいずれかの方法により (C04-b) を得る。

- 20 工程 2 はオレフィンの還元を行う工程である。酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール中でパラジウム炭素存在下、水素雰囲気下で作用させたり、メタノール中マグネシウムと反応させる事等に還元を行うことができ、化合物 (C04-c) を得ることができる。

工程 3 は R2 が水酸基の保護基の場合の置換基 R2' への変換方法である。製造法 M0 の工程 2 と工程 3 の連続処理と同様にして化合物 (C04-d) を得る。

本スキーム C0-4 で得られた化合物 (C04-b), (C04-c) および (C04-d) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

5 (スキーム C0-5)



10 本スキーム C0-5 は、フリーデルクラフト反応を利用したフェノールおよびフェノキシ誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。R2 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基を表す。R3 は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。

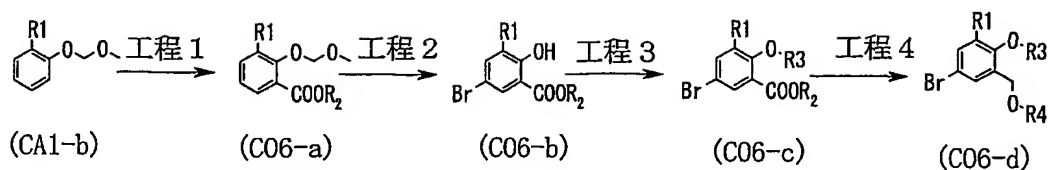
15 工程 1 はフェニルのパラ位をブロム化する方法である。メタノール、エタノール溶媒中、臭素と作用させる。あるいは、アセトニトリル溶媒中、N-プロモスクシンイミドと作用させる。この 2 種のいずれかの方法により (C05-a) を得る事ができる。

工程 2 はフリーデルクラフトを利用したアルキル化の方法である。H. katsuki et al., Synthesis 603 (1999) の方法により、ベンゼン、ジクロロエタン溶媒中、スカンジウムトリフレート存在下、各種アルキルメシレートと作用させることにより (C05-b) を得る。

20 工程 3 は水酸基に種々の置換基 R3 を導入する方法である。製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして化合物 (C05-c) を得る。

本スキーム C0-5 で得られた化合物 (C05-b) および (C05-c) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム C0-6)



本スキーム C0-6 は、カルボン酸誘導体およびベンジルアルコール誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。R2 は置換されていてもよいアルキル基、R3 および R4 は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。

工程 1 は (CA1-b) のメトキシメチル基の置換基効果を利用したオルトリチオ化をへてカルボキシル基を導入する方法である。ジエチルエーテル溶媒中氷冷下 (CA1-b) にテトラメチルエチレンジアミン存在下 n-ブチルリチウムで処理した後、アルキルジカーボネートを作用させ (C06-a) を得る。

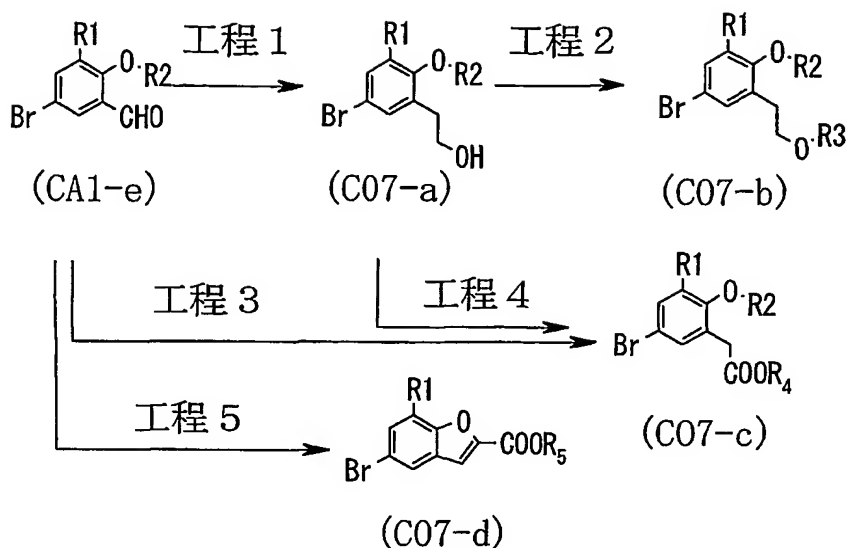
工程 2 はアルコールの保護基のメトキシメチル基の脱保護の方法である。テトラヒドロフラン、アセトン溶媒中、希塩酸水溶液、10%過塩素酸水溶液を室温で作用させることにより (C06-b) を得る。

工程 3 は水酸基に種々の置換基 R3 を導入する方法である。製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして化合物 (C06-c) を得る。

工程 4 はカルボキシル基の還元、アルキル化の方法である。ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン溶媒中、氷冷下で水素化リチウムアルミニウムを作用させた後、工程 3 と同様の方法により (C06-d) を得る。

本スキーム C0-6 で得られた化合物 (C06-b), (C06-c) および (C06-d) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム C0-7)



本スキーム C0-7 は、フェネチルアルコール誘導体、フェニル酢酸誘導体およびベンゾフラン誘導体の一般的合成法を表す。式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。R2 および R3 は製造法 M0 で定義された R6 および R7 と同義である。R4 および R5 は置換されていてもよいアルキル基を表す。

工程 1 は Wittig 反応に続くヒドロボレーション反応による水酸基の導入方法である。テトラヒドロフラン溶媒中、カリウム第 3 ブトキシド存在下、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドと作用させる。その後、テトラヒドロフラン溶媒中、ボラン-テトラヒドロフランと作用させ 30% 過酸化水素水溶液と作用させ (C07-a) を得る。

工程 2 は水酸基に置換基 R3 を導入する工程である。製造法 M0 の工程 3 の R7 導入法と同様の処理をして化合物 (C07-b) を得る。

工程 3 は増炭反応の方法である。テトラヒドロフラン溶媒中、トリトン B 存在下、メチルメチルチオメチルスルフォキシドと溶媒の還流温度で作用させた後、メタノール、エタノール溶媒中で希塩酸水溶液と作用させ (C07-c) を得る。

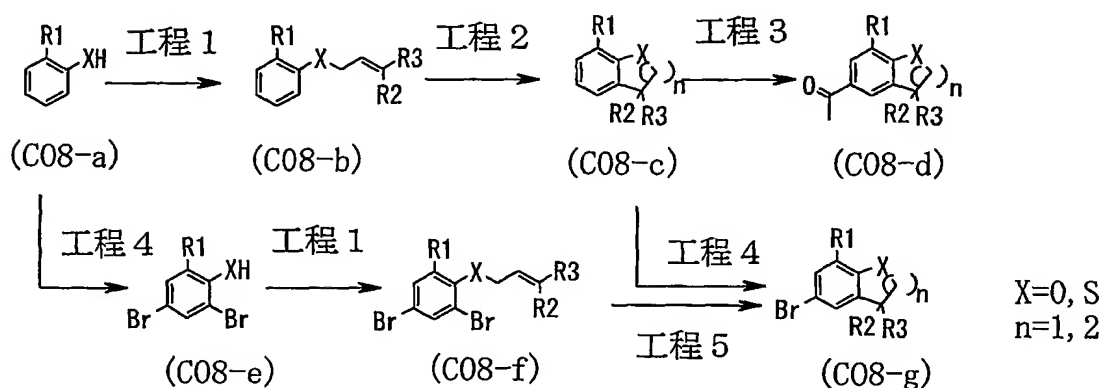
工程 4 は酸化の方法である。Mangzho Zhao et al., Tetrahedron Lett. 39, 5323 (1998) に記載の方法あるいは Ryoji Noyori et al., J. Am. Chem. Soc., 119, 12386

(1997)に記載の方法を利用して化合物(C07-c)を得る。

工程5はR2が水素原子の場合のフラン環の形成方法である。ジメチルホルムアミド溶媒中、炭酸カリウム存在下、プロモ酢酸エステルを溶媒の還流温度で作用させ(C07-d)を得る。

- 5 本スキーム C0-7 で得られた化合物(C07-a), (C07-b), (C07-c) および(C07-d)は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム C0-8)



- 10 本スキーム C0-8 は、2,3 ジヒドロベンゾフラン誘導体、2,3 ジヒドロベンゾチオフェン誘導体の一般的合成法である。式中 R1 は製造法 PP の工程 1 で記載した R1 と同義である。R2 および R3 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基等を表す。

- 15 工程 1 は水酸基のアルキル化の方法である。J. M. Janusz et al., J. Med. Chem. 41, 1112 (1998) の方法に従い、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル又はアセトン等の溶媒中、ヨウ化ナトリウム存在下、炭酸カリウム、炭酸セシウム又は水素化ナトリウム等の塩基存在下、種々のアリルハライド、アリルメシレート、アリルトシレートを作用させて(C08-b)を得る。

- 20 工程 2 はフラン環およびチオフェン環を形成する方法である。J. M. Janusz et al., J. Med. Chem. 41, 1112 (1998) の方法あるいは、マグネシウムクロリド中 210°C で作用させ(C08-c)を得る。

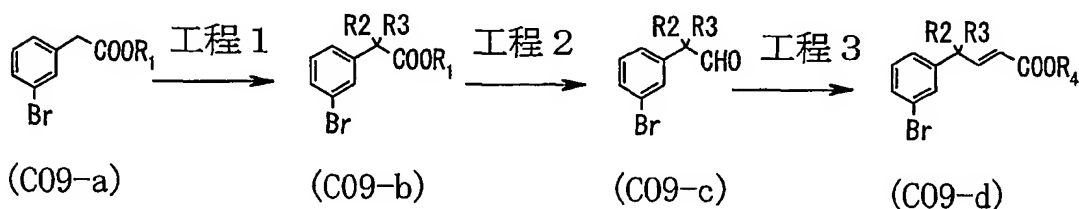
工程 3 はフリーデルクラフトアシル化の方法である。塩化メチレン、トルエン溶媒中、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化第二スズ等のルイス酸存在下、アセチルクロリドと -70°C から室温で作用させることにより (C08-d) を得る。

5 工程 4 はブロム化の方法である。メタノール、エタノール溶媒中、プロミンと作用させる。あるいはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド溶媒中、N-ブロモスクシンイミドと作用させることにより (C08-e) および (C08-g) を得る。

10 工程 5 はフラン環およびチオフェン環を形成する方法である。J. Schwartz et al., J. Org. Chem. 59, 940 (1994) の方法に従い、ジメチルアセトアミド溶媒中、シクロペンタジエニルジクロロチタン存在下、水素化ホウ素ナトリウムで 75°C で作用させることにより (C08-g) を得る。

本スキーム C0-8 で得られた化合物 (C08-d) および (C08-g) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

(スキーム C0-9)



15 本スキーム C0-9 は、カルボン酸誘導体の一般的合成法を表す。式中 R_1 , R_2 , R_3 および R_4 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基等を表す。

工程 1 はアルキル化の方法である。テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド溶媒中、カリウム第 3 ブトキシド、水素化ナトリウム存在下、各種アルキルハライド、メシレート、トシレートと作用させ (C09-b) を得る。

20 工程 2 は還元の方法である。テトラヒドロフラン溶媒中、ジイソブチルアルミニウムハイドライドと作用させ (C09-c) を得る。

工程 3 は Wittig 反応を利用した増炭の方法である。塩化メチレン、テトラヒドロフラン溶媒中、各種ホスホラン誘導体と作用させる。あるいは、テトラヒドロ

フラン、ジメチルフォルムアミド溶媒中、カリウム第3ブトキシド、水素化ナトリウム等の塩基存在下、各種ホスフォニウム塩、ホスフォネートと作用させる2種のいずれかの方法により (C09-d) を得る。

5 本スキーム C0-9 で得られた化合物 (C09-b) および (C09-d) は、製造法 A に従い最終目的化合物へと導かれる。

10 以上が本発明の化合物またはその塩の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しない限りにおいて特に限定されるものではない。また、本発明に係る化合物 (I) がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物 (I) について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体、等) は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等) を用いることにより精製し、単離することができる。

15 前記式 (I) で表わされる本発明の化合物またはその塩は、優れたトロンビン受容体拮抗作用を有し、特にトロンビンの PAR 1 受容体に対して選択的に拮抗作用を示すものである。そして、本発明の化合物またはその塩は、優れた血小板凝集抑制作用および平滑筋細胞の増殖抑制作用を示し、且つ、経口有効性が高い。

20 このように、本発明の化合物またはその塩によれば、トロンビンのフィブリノーゲンをフィブリンに変換する触媒活性を阻害することなくトロンビンによる血小板凝集などの細胞応答を抑制することができ、また、冠動脈血管形成術等により血管壁に損傷が生じたときに起こる血管平滑筋増殖に対しても PAR 1 選択的阻害に基づいて抑制することが可能となる。

25 従って、本発明の化合物またはその塩を用いることにより、(i) トロンビン受容

体の拮抗剤(特にトロンビンのPAR1受容体の拮抗剤)、(ii)血小板凝集阻害剤、
(iii)平滑筋細胞の増殖阻害剤、(iv)内皮細胞、繊維芽細胞、腎細胞、骨肉腫細胞、
筋細胞、ガン細胞および／またはグリア細胞の増殖阻害剤、(v)血栓症、血管再狭
5 窄、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心疾患、播種性血管内血液凝固症候群、
高血圧、炎症性疾患、リウマチ、喘息、糸球体腎炎、骨粗鬆症、神経疾患および
／または悪性腫瘍の治療剤または予防剤、といった医薬組成物(製剤)が得られ
る。

また、本発明の化合物またはその塩を投与することにより、トロンビン受容体
が関与する疾患の患者の治療、例えば内皮細胞、繊維芽細胞、腎細胞、骨肉腫細
10 胞、筋細胞、ガン細胞および／またはグリア細胞の増殖性疾患を有する患者の治
療が可能である。

前記式(I)で表わされる本発明の化合物もしくはその塩またはそれらの水和
物は、慣用される方法により製剤化することが可能である。好ましい剤形として
は錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ
15 剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パッ
プ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合
剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化
剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用するこ
とができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により
20 製剤化可能である。

これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物
油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリス
チン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトス
テアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹
25 脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸
エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エ

ステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロ
ピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポ
リアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニ
ルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロ
5 パノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジブ
ロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、シ
ョ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アル
ミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。

①賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニト
10ール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；②結合剤としては、例え
ばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセル
ロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピ
ルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、
ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミ
15ン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；③崩壊剤としては、例え
ば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリ
ウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロ
ース・カルシウム等；④滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タ
ルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；⑤着色剤としては医
20薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；⑥
矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等；
⑦抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、等、医薬品に添加
することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

(i)経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応
25じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により
散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。(ii)錠剤・顆粒

剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。(iii)シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。また、(iv)外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ gないし1000mg、好ま

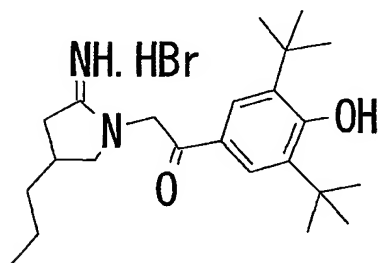
しくは100 μ gないし500mg、さらに好ましくは100 μ gないし100mgを、注射投与で約1ないし3000 μ g/kg、好ましくは3ないし1000 μ g/kgを、それぞれ1回または数回に分けて投与する。

実施例

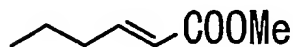
- 5 以下に前記式(I)で表わされる本発明の化合物またはその塩における好適な実施態様をあげるが、以下の実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物またはその塩は以下の具体例に制限されない。当業者はこれらの実施態様に様々な変更を加えて本発明を実施することができ、かかる変更態様も本明細書の特許請求の範囲に包含される。

10 <実施例1>

1-(3,5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



(工程1) メチル(E)-2-ヘキセノエイト



15

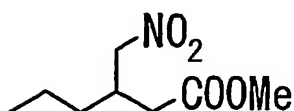
n-ブチルアルデヒド(4.5g, 62mmol)のアセトニトリル(90ml)溶液にメチル 2-[(Z)-1-トリフェニルフォスフィニリデン]アセテート(21g, 63mmol)を加え室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物4.62gを淡黄色油状物として得た。

20

¹H-NMR(CDC13) δ (ppm)

0.93 (3H, t, J=7.2Hz) 1.44~1.54 (2H, m) 2.17 (2H, q, J=7.2Hz) 3.72 (3H, s) 5.82 (1H, d, J=15.6Hz) 6.97 (1H, dt, J=15.6Hz, 7.2Hz)

(工程2) メチル 3-(ニトロメチル)ヘキサノエイト



5

メチル (E)-2-ヘキセノエイト (4.62g, 36mmol) のアセトニトリル (20ml) 溶液にニトロメタン (2.54ml, 46ml)、1,8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデ-7-セン (5.4ml, 36mmol) を加え室温で 1 4 時間攪拌した。反応液に 1N. HCl 水溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標記化合物 3.64g を淡黄色油状物として得た。

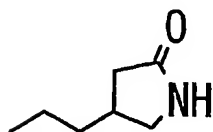
10

¹H-NMR(CDC13) δ (ppm)

0.92 (3H, t, J= 8Hz) 1.29-1.48 (4H, m) 2.45 (2H, d, J=6.4Hz) 2.57-2.68 (1H, m) 3.69 (3H, s) 4.43 (1H, dd, J=14.0Hz, 6.0Hz) 4.50 (1H, dd, J=14.0, 6.8Hz)

15

(工程3) 4-プロピル-2-ピロリジノン



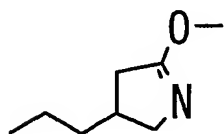
メチル 3-(ニトロメチル)ヘキサノエイト (3.64g, 19.2mmol) のエタノール (20ml) 溶液に酸化白金 (0.4g) を加え水素気流下室温で 1 8 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル、酢酸エチル: メタノール) にて精製し標記化合物 1.63g を淡黄色油状物として得た。

20

¹H-NMR(CDC13) δ (ppm)

0.92 (3H, t, J=7.2Hz) 1.27-1.53 (4H, m) 1.93-2.05 (1H, m) 2.37-2.53 (2H, m) 3.01 (1H, d, J=9.2Hz, 6.4Hz) 3.48 (1H, dd, J=9.2Hz, 9.2Hz) 5.67-5.97 (1H, m)

(工程4) 5-メトキシ-3-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール



5

4-プロピル-2-ピロリジノン(410mg, 3.22mmol)の塩化メチレン(8ml)溶液にトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレーイト(715mg, 4.83mmol)を加え室温で14時間攪拌した。反応液に飽和重曹水溶液を加え弱塩基性とし後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物 306mg を淡黄色油状物として得た。

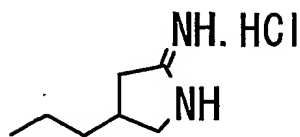
10

¹H-NMR(CDC13) δ (ppm)

0.90 (3H, t, J=7.2Hz) 1.21-1.50 (4H, m) 2.13 (1H, dd, J=16.4Hz, 16.8Hz) 2.34-2.48 (1H, m) 2.57 (1H, dd, J=16.4Hz, 9.2Hz) 3.24 (1H, dd, J=13.6Hz, 6.0Hz) 3.71-3.90 (4H, m)

15

(工程5) (4-プロピルテトラヒドロ-1H-2-ピロリデン)アンモニウム クロリド



5-メトキシ-3-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(306mg, 2.17mmol)のエタノール(12ml)溶液に塩化アンモニウム(110mg, 2.06mmol)を加え4時間加熱還流した。反応液を濾過し濾液を減圧留去し標記化合物 257mg を粗生成物として白色固体として得た。

20

¹H-NMR(DMSO-d6) δ (ppm)

0.86 (3H, t, J=7.2Hz) 1.12-1.52 (4H, m) 2.34-2.60 (1H and DMSO, m) 2.78-2.93 (1H, m)

3.05-3.22 (2H, m) 3.54-3.70 (1H, m)

(実施例 1:最終工程)

- (4-プロピルテトラヒドロ-1H-2-ピロリデン)アンモニウムクロリド (257mg, 1.58mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデ-7-セン(236 μ l, 1.58mmol) のアセトニトリル(15ml)溶液に、氷冷下 2-ブロモ-1-[3,5-ジ(第3ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン(569mg, 1.74mmol)を加え室温で15時間攪拌した。反応中に析出した結晶を濾取し標記化合物 100mg を淡黄色結晶として得た。また、母液の溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール)にて精製し、更に目的化合物 64mg を淡黄色結晶として得た。

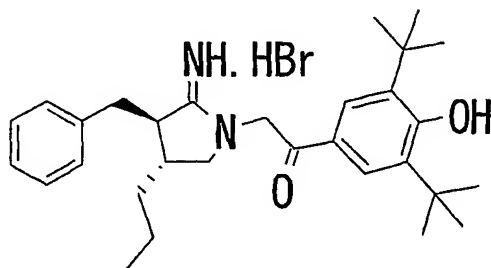
1H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm)

0.88 (3H, t, J=7.2Hz), 1.10-1.63 (23H, m), 2.50-2.68 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J=17.6Hz, 8.4Hz), 3.63-3.80 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.71 (2H, s), 8.03 (1H, brs), 8.71 (1H, s), 9.20 (1H, s).

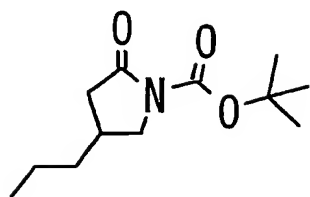
MS:m/e (ESI) 373.2 (MH⁺)

15 <実施例 2>

2-((3R,4R)-3-ベンジル-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



(工程 1) 第3ブチル 2-オキソ-4-プロピル-1-ピロリジンカルボキシレート

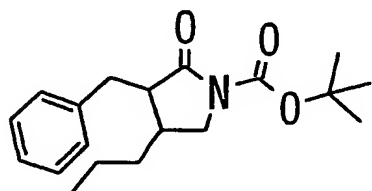


- 5 4-プロピル-2-ピロリジノン(1.22g, 9.59mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液に、トリエチルアミン(81.4ml, 10mmol)、第3ブチルジカーボネート(4.2g, 19.2mmol)、ジメチルアミノピリジ(1.18g, 9.58mmol)を加え室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物1.35gを無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDC13) δ (ppm)

0.93(3H, t, J=7.2Hz) 1.28-1.50(4H, m) 1.52(9H, s) 2.14-2.32(2H, m) 2.61(1H, dd, J=15.0Hz, 7.0Hz) 3.30(1H, dd, J=10.8Hz, 7.2Hz) 3.87(1H, dd, J=10.8Hz, 8.0Hz)

- 10 (工程2) 第3ブチル 3-ベンジル-2-オキソ-4-プロピル-1-ピロリジンカルボキシレート

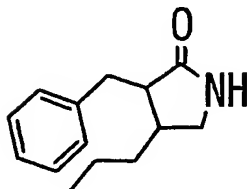


- 15 第3ブチル 2-オキソ-4-プロピル-1-ピロリジンカルボキシレート(1.35g, 5.94mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に-70℃でリチウムヘキサメチルジシラザンの1.0Mテトラヒドロフラン溶液(6.2ml, 6.2mmol)を徐々に加え15分間攪拌した。反応液にベンジルブロミドを加え徐々に0℃まで昇温し3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物1.22gを淡黄色油状物として得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm)

0.80 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 1.10-1.40 (4H, m) 1.52 (9H, s) 1.87-1.95 (1H, m) 2.44-2.52 (1H, m)
2.90 (1H, dd, $J=14.4\text{Hz}$, 7.2Hz) 3.10 (1H, dd, $J=14.4\text{Hz}$, 5.2Hz) 3.15 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}$,
8.0Hz) 3.71 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}$, 8.0Hz) 7.15-7.33 (5H, m)

5 (工程3) 3-ベンジル-4-プロピル-2-ピロリジノン

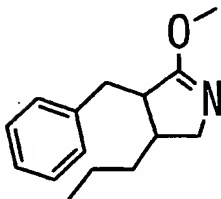


第3ブチル 3-ベンジル-2-オキソ-4-プロピル-1-ピロリジンカルボキシレート
(1.22g, 3.84mmol) の塩化メチレン(10ml) 溶液にトリフルオロ酢酸(10ml) を加え氷
冷下14時間攪拌した。反応液に飽和重曹水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。
10 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去
し標記化合物 0.83g を白色結晶の粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm)

0.79 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 1.08-1.36 (4H, m) 2.04-2.21 (1H, m) 2.28-2.40 (1H, m) 2.81-2.96
(2H, m) 3.09 (1H, dd, $J=14.0\text{Hz}$, 4.8Hz) 3.29 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 8.4Hz) 5.73 (1H, brs) 7.1
15 5-7.36 (5H, m)

(工程4) 4-ベンジル-3-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H-5-ピロリル メチル エーテ
ル



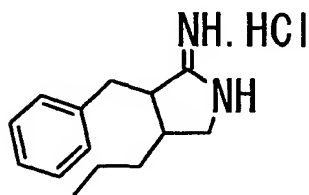
3-ベンジル-4-プロピル-2-ピロリジノン(0.83g, 3.8mmol) の塩化メチレン(15ml)

溶液にトリメチルオキシニウムテトラフルオロボレーイト(0.85g, 5.7mmol)を加え室温で14時間攪拌した。反応液に飽和重曹水溶液を加え弱塩基性とし後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標記化合物0.67gを淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDC13) δ (ppm)

0.75(3H, t, J=7.2Hz) 1.02-1.28(4H, m) 2.02-2.16(1H, m) 2.55-2.66(1H, m) 2.69(1H, d, J=13.2Hz, 8.4Hz) 2.99(1H, dd, J=13.2Hz, 4.8Hz) 3.10(1H, dd, J=13.2Hz, 5.2Hz) 3.58(1H, dd, J=13.2Hz, 8.8Hz) 3.83(3H, s) 7.05-7.40(5H, m)

(工程5) (3-ベンジル-4-プロピルテトラヒドロ-1H-2-ピロリデン)アンモニウムクロリド



4-ベンジル-3-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H-5-ピロリルメチルエーテル(0.67g, 2.9mmol)のエタノール(15ml)溶液に塩化アンモニウム(155mg, 2.9mmol)を加え4時間加熱還流した。反応液を濾過し濾液を減圧留去した。残渣を酢酸エチルから結晶化し標記化合物440mgを白色粗生成物として得た。

¹H-NMR(DMSO-d6) δ (ppm)

0.62(3H, t, J=7.2Hz) 0.87-1.20(4H, m) 2.01-2.15(1H, m) 2.72-2.85(1H, m) 2.88-2.98(1H, m) 3.05-3.25(1H, m) 3.50-3.62(1H, m) 7.19-7.40(5H, m)

(実施例2:最終工程)

A法

水酸化ナトリウム水溶液で処理した塩基性樹脂 DIAION SA10A(14.5g)を水および

メタノールで十分に洗浄後、dl-[(3S, 4R)-4-ベンジル-3-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-5-ピロールアミン塩酸塩(1.63g, 7.5mmol)のメタノール(30ml)溶液に加え 30分攪拌した。樹脂を濾去後、溶媒を減圧留去し dl-[(3S, 4R)-4-ベンジル-3-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-5-ピロールアミン(1.45g)を得た。

- 5 引き続き、上記dl-[(3S, 4R)-4-ベンジル-3-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-5-ピロールアミンおよびフェナシルプロマイド(2.7g, 8.3mmol)のエタノール溶液を6時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、エーテルより結晶化し標記化合物(2.54g)を白色アモルファスとして得た。

B法

- 10 (3-ベンジル-4-プロピルテトラヒドロ-1H-2-ピロリデン)アンモニウム クロリド(223mg, 1.03mmol)の、1,8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデ-7-セン(154μl, 1.03mmol)のアセトニトリル(10ml)溶液に、氷冷下2-ブロモ-1-[3,5-ジ(第3ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-エタノン(405mg, 1.03mmol)を加え室温で7時間、更に60°Cで3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 15 (酢酸エチル：メタノール)にて精製し、更に標記化合物107mgを白色アモルファスとして得た。

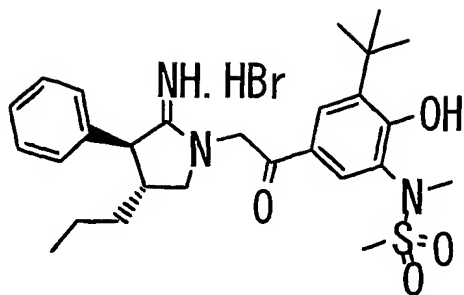
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm)

- 0.61 (3H, t, J=7.2Hz), 0.85-1.30 (5H, m), 1.41 (18H, s), 2.05-2.16 (1H, m), 2.75-2.88 (1H, m), 3.02-3.28 (2H, m), 3.75-3.86 (1H, m), 5.17 (2H, s), 7.20-7.42 (5H, m), 7.73 (2H, s), 8.05 (1H, s), 8.94 (1H, s), 9.41 (1H, s).
- 20

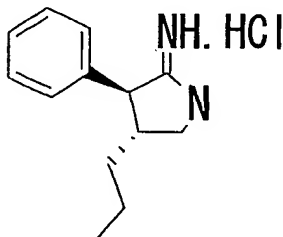
MS:m/e (ESI) 463.2 (MH⁺)

<実施例 3>

- N-{3-第3ブチル 2-ヒドロキシ-5-[2-((3S, 4S)-2-イミノ-3-フェニル-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-フェニル}-N-メチル-メタン sulfon アミ
- 25 ド;臭化水素酸塩



(工程 1) [(3S, 4R)-3-フェニル-4-プロピルテトラヒドロ-1H-2-ピロリリデン]
アンモニウム クロリド



- 5 n-ブチルトリフェニルフォスフォニウム プロミド(30.17g, 76mmol)のテトラ
ヒドロフラン(140ml)懸濁液にカリウム t-ブトキシド(8.48g, 76mmol)加え室温で
1 時間攪拌した。反応液を水冷しエチル ベンゾイルフォルメート
(10.0ml, 63mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液を内温が 20 度を越えないよう
に滴下した。室温で 1 時間 30 分攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層
10 を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残
渣に n-ヘキサンを加え不溶物を濾別後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー
(溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し無色油状物 13.27g を得た。

- この油状物(13.27g, 61mmol)のジメチルスルフォキシド(80ml)溶液に無水炭酸
カリウム(4.21g, 30mmol)を加え、90℃に加熱した。攪拌下ニトロメタン
15 (4.95ml, 91mmol)のジメチルスルフォキシド(40ml)溶液を 40 分かけて滴下した。
3 時間攪拌後、反応液を酢酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N-
塩酸、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム

で乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し黄色油状物 6.40g を得た。

この油状物 (12.3g, 44mmol) のエタノール (200ml) 溶液に酸化白金 (1.2g) を加え水素気流下室温で 15 時間攪拌した。反応液を濾過後、溶媒を減圧留去し、残渣を
5 110℃で 1 時間加熱した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N-塩酸、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し白色固体 5.95g を得た。

この固体 (5.95g, 29mmol) の塩化メチレン (100ml) 溶液にトリメチルオキシニウムテトラフルオロボレート (5.2g, 35mmol) を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解しアルミナ-シリカゲルで濾過後、減圧留去し、淡黄色油状物 6.91g を得た。

この油状物 (6.31g, 29mmol) のメタノール (60ml) 溶液に塩化アンモニウム (1.56g, 29mmol) を加え 21 時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え析出物を濾取し標記化合物 5.40g を粗生成物として白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm)

0.77 (3H, t, J=7.2Hz) 1.09-1.25 (2H, m) 1.35-1.47 (2H, m) 2.39 (1H, m) 3.26 (1H, m) 3.77 (1H, dd, J=10.8Hz, 8.8Hz) 3.96 (1H, d, J=8.8Hz) 7.22-7.44 (5H, m) 8.52 (1H, brs) 9.05 (1H, brs)

（実施例 3：最終工程）

[(3S, 4R)-3-フェニル-4-プロピルテトラヒドロ-1H-2-ピロリリデン]アンモニウムクロリド (800mg, 3.5mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン (0.52ml, 3.5mmol) のアセトニトリル (10ml) 溶液に、フェナシルプロマイド (1.32g, 3.5mmol) を加え 60℃で 9 時間攪拌した。反応を減圧留去し残渣をシリカ

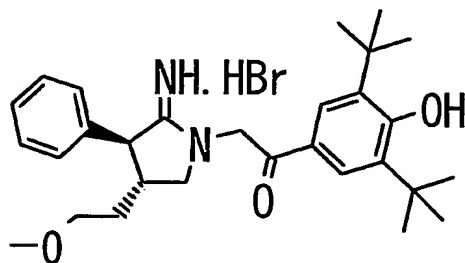
ゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル：メタノール）にて精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで結晶化し目的化合物 710mg を微クリーム色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

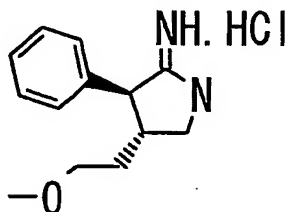
- 5 0.83 (3H, t, J=7.6Hz), 1.20-1.33 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.47-1.58 (2H, m), 2.42 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.46 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.16 (1H, d, J=7.2Hz), 5.27 (2H, s), 7.35-7.50 (5H, m), 7.82 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.89 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.03 (1H, brs).

<実施例 4>

- 10 1-(3,5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシフェニル)-2-[(3S,4S)-2-イミノ-4-(2-メトキシエチル)-3-フェニルピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



(工程 1) [(3S,4R)-4-(2-メトキシエチル)-3-フェニルテトラヒドロ-1H-2-ピロリデン]アンモニウム クロリド



- 15 3-ベンジルオキシプロピルトリフェニルフォスホニウム プロミド

(21.8g, 44mmol) のテトラヒドロフラン(100ml)懸濁液を-30℃に冷却し、n-ブチルリチウム(2.6M, 17.8ml, 44mmol)を滴下し1時間攪拌した。-50℃に冷却しエチルベンゾイルフォルメート(7.2g, 40mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を内温

が -40°C を越えないように滴下した。7時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣にトルエンを加え不溶物を濾別後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒： n -ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し無色油状物 3.66gを得た。

5

この油状物(4.17g, 14mmol)のジメチルスルフォキシド(15ml)溶液に無水炭酸カリウム(0.93g, 6.7mmol)を加え、 90°C に加熱した。攪拌下ニトロメタン(1.1ml, 20mmol)のジメチルスルフォキシド(10ml)溶液を40分かけて滴下した。3時間攪拌後、反応液を1N-塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒： n -ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し黄色油状物 3.07gを得た。

10

この油状物(3.07g, 8.3mmol)のエタノール(50ml)溶液に濃塩酸(6.9ml, 83mmol)、亜鉛(2.7g, 42mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷し5N-水酸化ナトリウム水溶液(17ml, 85mmol)を加え室温で11時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、溶媒を減圧留去し、残渣を 120°C で1時間加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒： n -ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し微黄色油状物 1.03gを得た。

15

この微黄色油状物(1.03g, 3.5mmol)のメタノール(20ml)溶液に10%パラジウム炭素(1.0g)、ギ酸アンモニウム(1.1g, 18mmol)を加え6時間加熱還流した。反応液を濾過し、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル-メタノール）にて精製し白色固体 669mgを得た。

20

この固体(600mg, 2.9mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液にトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート(1.1g, 7.0mmol)を加え室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶

25

媒： n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し無色油状物 515mg を得た。

この油状物(515mg, 2.2mmol)のメタノール(5ml)溶液に塩化アンモニウム(118mg, 2.2mmol)を加え 21 時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え析出物を濾取し標記化合物 471mg を粗生成物として白色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm)

1. 62-1.78(2H, m) 2. 42-2.56(1H and DMSO, m) 3. 11(3H, s) 3. 18-3.42(3H and H₂O, m) 3. 78(1H, dd, J=10.8Hz, 8.8Hz) 4. 04(1H, d, J=8.8Hz) 7. 26-7.32(2H, m) 7. 34-7.45(3H, m)

10 (実施例 4：最終工程)

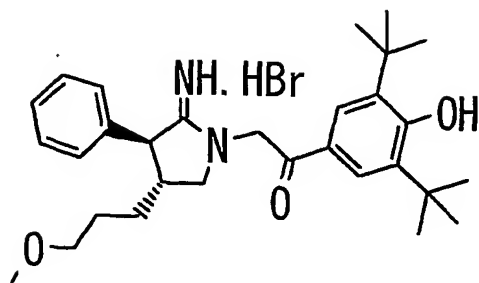
[(3S, 4R)-4-(2-メトキシエチル)-3-フェニルテトラヒドロ-1H-2-ピロリリデン]アンモニウム クロリド(300mg, 1.3mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン(0.19ml, 1.3mmol)のアセトニトリル(5ml)溶液に、フェナシルブロマイド(408mg, 1.3mmol)を加え 60°Cで 5 時間攪拌した。反応を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：酢酸エチル：メタノール)にて精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで結晶化し目的化合物 273mg を微クリーム色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ :

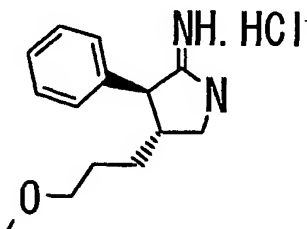
1. 43(18H, s), 1. 44-1.60(2H, m), 2. 55(1H, m), 3. 15(3H, s), 3. 24-3.42(3H, m), 3. 51(1H, dd, J=6.8, 10.4Hz), 3. 90(1H, dd, J=7.6, 10.4Hz), 4. 24(2H, d, J=7.2Hz), 5. 30(2H, s), 7. 36-7.50(5H, m), 7. 78(2H, s), 8. 07(1H, brs), 8. 86(1H, brs), 8. 96(1H, brs).

<実施例 5>

1-(3,5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[(3S, 4S)-2-イミノ-4-(3-メトキシ-プロピル)-3-フェニル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



(工程 1) [(3S, 4R)-4-(3-メトキシプルピル)-3-フェニルテトラヒドロ-1H-2-ピロリリデン]アンモニウム クロリド



- 5 水素化ナトリウム (70%, 1.06g, 31mmol) のテトラヒドロフラン (80ml) 懸濁液を氷
 冷し、メチル 2-フェニル-2-ジエチルフォスフォノアセテート (8.00g, 28mmol)
 のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を滴下し 1 時間攪拌した。4-ベンジルオキシブ
 タナール (5.48g, 31mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を滴下し、室温で 17
 時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水
 10 で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し無色油
 状物 4.05g を得た。

- この油状物 (4.05g, 12.5mmol) のジメチルスルフォキシド (15ml) 溶液に無水炭酸
 カリウム (0.86g, 6.3mmol) を加え、80℃ に加熱した。攪拌下ニトロメタン
 15 (1.0ml, 19mmol) のジメチルスルフォキシド (15ml) 溶液を 55 分かけて滴下した。2
 時間 30 分攪拌後、反応液を 1N-塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、
 飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥

し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し淡黄色油状物 2.04g を得た。

この油状物 (2.04g, 5.5mmol) のエタノール (35ml) 溶液に濃塩酸 (4.6ml, 55mmol)、
5 亜鉛 (1.8g, 28mmol) を加え室温で 20 分攪拌後、60℃で 1 時間攪拌した。反応液を
氷冷し 5N-水酸化ナトリウム水溶液 (12ml, 60mmol) を加え室温で 15 分攪拌した。
反応液をセライトで濾過後、溶媒を減圧留去し、残渣を 110℃で 1 時間加熱した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）に
て精製し微黄色油状物 1.03g を得た。

この微黄色油状物 (1.03g, 3.3mmol) のメタノール (20ml) 溶液に 10%パラジウム
10 炭素 (1.0g)、ギ酸アンモニウム (1.05g, 17mmol) を加え 6 時間加熱還流した。反応
液を濾過し、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：
酢酸エチル-メタノール）にて精製し白色固体 649mg を得た。

この固体 (600mg, 2.7mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液にトリメチルオキソニウ
ムテトラフルオロボレート (973mg, 6.6mmol) を加え室温で 15 時間攪拌した。反
15 応液を飽和重曹水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し無色油状物 503mg を得た。

この油状物 (503mg, 2.0mmol) のメタノール (5ml) 溶液に塩化アンモニウム
(109mg, 2.0mmol) を加え 19 時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残渣に酢酸
20 エチルを加え析出物を濾取し標記化合物 410mg を粗生成物として白色粉末として
得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm)

1.32-1.54 (4H, m) 2.41 (1H, m) 3.15 (3H, s) 3.22 (2H, t, J=6.0Hz) 3.27 (1H, dd, J=10.8Hz
, 8.0Hz) 3.80 (1H, dd, J=10.8Hz, 8.8Hz) 3.99 (1H, d, J=8.8Hz) 7.27-7.31 (2H, m) 7.34-7
25 .45 (3H, m)

(実施例 5：最終工程)

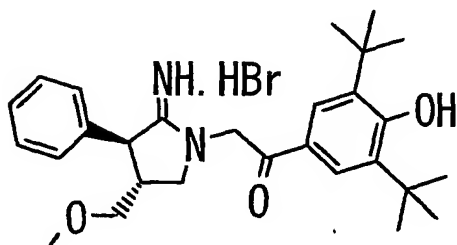
- 5 [(3S, 4R)-4-(3-メトキシプルピル)-3-フェニルテトラヒドロ-1H-2-ピロリリデン]アンモニウム クロリド(300mg, 1.2mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン(0.18ml, 1.2mmol)のアセトニトリル(5ml)溶液に、フェナシルプロマイド(386mg, 1.2mmol)を加え 60℃で 5 時間攪拌した。反応を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒：酢酸エチル：メタノール) にて精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで結晶化し目的化合物 273mg を白色綿状結晶として得た。

1H-NMR (DMSO-d₆) δ :

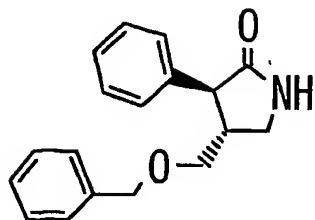
- 10 1.43 (18H, s), 1.44-1.62 (4H, m), 2.42 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.26 (2H, t, J=6.0Hz), 3.36 (1H, m), 3.46 (1H, dd, J=6.0, 10.8Hz), 3.92 (1H, dd, J=7.6, 10.8Hz), 4.16 (2H, d, J=7.2Hz), 5.29 (2H, s), 7.36-7.50 (5H, m), 7.78 (2H, s), 8.07 (1H, brs), 8.86 (1H, brs), 8.96 (1H, brs).

<実施例 6>

- 15 1-(3,5-ジ-第3ブチル 4-ヒドロキシ-フェニル)-2-((3S,4S)-2-イミノ-4-メトキシメチル-3-フェニル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



(工程 1) (3S, 4R)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-3-フェニルテトラヒドロ-1H-2-ピロロン



水素化ナトリウム (70%, 0.87g, 25mmol) のテトラヒドロフラン (40ml) 懸濁液を氷
 5 冷し、メチル 2-フェニル-2-ジエチルフォスフォノアセテート (6.03g, 21mmol)
 のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷
 冷し 2-ベンジルオキシエタナール (4.74g, 32mmol) のテトラヒドロフラン (10ml)
 溶液を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌後、2-ベンジルオキシエタナール
 (2.14g, 14mmol) を追加し、室温で 17 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、
 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム
 10 で乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶
 媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し微黄色油状物 3.89g を得た。

この油状物 (3.89g, 13.8mmol) のジメチルスルフォキシド (15ml) 溶液に無水炭酸
 カリウム (0.95g, 6.9mmol) を加え、90℃ に加熱した。攪拌下ニトロメタン
 (1.1ml, 21mmol) のジメチルスルフォキシド (20ml) 溶液を 40 分かけて滴下した。3
 時間 30 分攪拌後、反応液に酢酸 (2ml) および水を加え酢酸エチルで抽出した。有
 15 機層を 1N-塩酸、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し微黄色油状物 3.28g を得た。

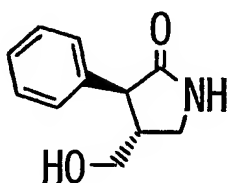
この油状物 (3.28g, 9.6mmol) のエタノール (65ml) 溶液に濃塩酸 (8.0ml, 96mmol)、
 亜鉛 (5.0g, 77mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し 5N-水酸化ナト
 20 リウム水溶液 (19ml, 95mmol) を加え反応液をセライトで濾過後、溶媒を減圧留去し
 た。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N-塩酸、飽和炭酸ナトリ
 ウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留

去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し標記化合物 1.73g を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDC13) δ (ppm)

2.78(1H, m) 3.36(1H, dd, J=9.6Hz, 8.0Hz) 3.47-3.60(4H, m) 4.47(1H, d, J=12.0Hz) 4.54(1H, d, J=12.0Hz) 6.06(1H, brs) 7.17-7.21(2H, m) 7.24-7.38(8H, m)

(工程2) (3S, 4R)-4-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルテトラヒドロ-1H-2-ピロロ
ン

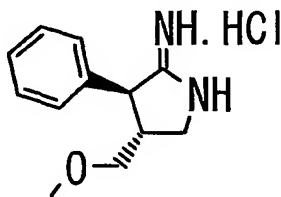


(3S, 4R)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-3-フェニルテトラヒドロ-1H-2-ピロロ
ン(1.73g, 6.2mmol)のメタノール(40ml)溶液に 10%パラジウム炭素(1.7g)を加え
水素気流下室温で15時間攪拌し、更に60℃で3時間攪拌した。反応液を濾過し、
減圧留去した。残渣にエーテルを加え析出物濾取し標記化合物 1.05g を白色粉末
として得た。

¹H-NMR(CDC13) δ (ppm)

1.90(1H, brs) 2.69(1H, m) 3.32(1H, dd, J=10.0Hz, 8.0Hz) 3.46(1H, d, J=9.2Hz) 3.56(1H, t, J=8.8Hz) 3.67(1H, m) 3.75(1H, m) 6.50(1H, brs) 7.19-7.30(3H, m) 7.32-7.38(2H, m)

(工程3) [(3S, 4R)-4-(メトキシメチル)-3-フェニルテトラヒドロ-1H-2-ピロリ
リデン]アンモニウム クロリド



(3S, 4R)-4-(ヒドロキシメチル)-3-フェニルテトラヒドロ-1H-2-ピロロン
(600mg, 3.1mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液にトリメチルオキソニウムテトラフ
ルオロボーレート(1.12g, 7.5mmol)を加え室温で14時間攪拌した。反応液を飽和
重曹水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで
5 乾燥後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-
ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し無色油状物431mgを得た。

この油状物(431mg, 2.0mmol)のメタノール(5ml)溶液に塩化アンモニウム
(105mg, 2.0mmol)を加え5時間加熱還流した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー(溶媒:酢酸エチル:メタノール)にて精製し標記化合物335mgを無色
10 ガラス状固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm)

2.64(1H, m) 3.26(3H, s) 3.37-3.46(3H, m) 3.83(1H, dd, J=10.2Hz, 8.8Hz) 4.07(1H, d, J
=8.8Hz) 7.26-7.30(2H, m) 7.33-7.44(3H, m)

(実施例6:最終工程)

15 [(3S, 4R)-4-(メトキシメチル)-3-フェニルテトラヒドロ-1H-2-ピロリリデン]ア
ンモニウムクロリド(333mg, 1.5mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セ
ン(0.22ml, 1.5mmol)のアセトニトリル(5ml)溶液に、フェナシルプロマイド
(481mg, 1.5mmol)を加え60°Cで5時間攪拌した。反応を減圧留去し残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル:メタノール)にて精製し、
20 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで結晶化し目的化合物217mgを暗クリーム
色粉末として得た。

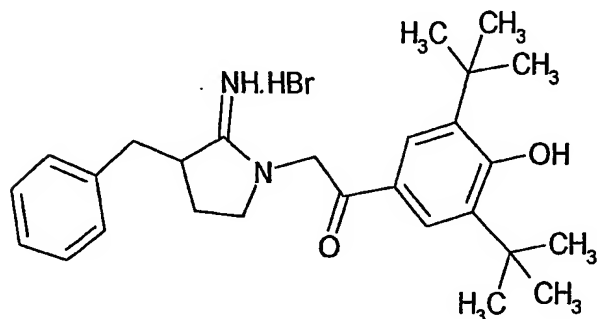
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:

1.44(18H, s), 2.63(1H, m), 3.31(3H, s), 3.44-3.64(3H, m), 3.96(1H, dd, J=8.0, 10.8H
z), 4.24(1H, d, J=7.2Hz), 5.27(1H, d, J=18.0Hz), 5.34(1H, d, J=18.0Hz), 7.39(1H, m)
25 , 7.42-7.52(4H, m), 7.78(2H, s), 8.07(1H, brs), 8.97(1H, m), 9.06(1H, brs).

以下の実施例化合物は各種 2-イミノピロリジン誘導体と各種 2-プロモ-1-エタノン誘導体から前記実施例 1 の最終工程と同様の方法で合成した。

実施例 7

5 2-(3-ベンジル-2-イミノ-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

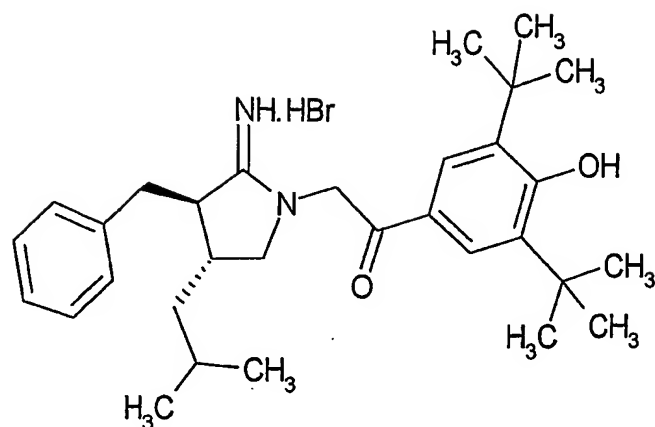
1. 40 (18H, s), 1. 70-2. 12 (2H, m), 2. 68-2. 81 (1H, m), 3. 17-3. 64 (4H, m), 5. 18 (2H, s), 7. 15-7. 40 (5H, m), 7. 73 (2H, s), 7. 96-8. 08 (1H, m), 8. 90-9. 00 (1H, m), 9. 35-9. 47 (1H, m).

10)

MS: m/e (ESI) 421. 2 (MH^+)

実施例 8

2-(3-ベンジル-2-イミノ-4-イソブチル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



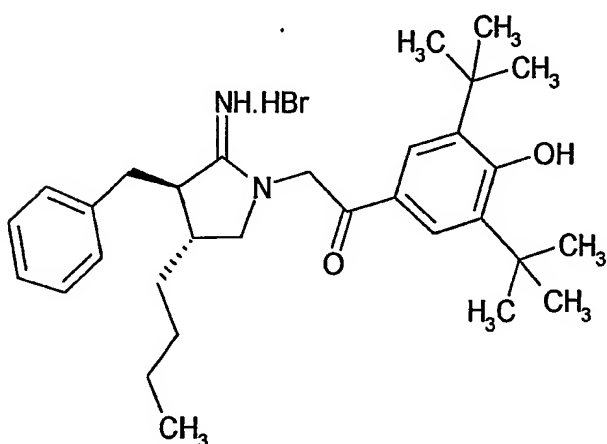
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.43 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 0.65 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.00–1.30 (3H, m), 1.41 (18H, s), 2.12–2.22 (1H, m), 2.81 (1H, dd, $J=10.7$, $J=13.2\text{Hz}$), 3.01–3.09 (1H, m), 3.14–3.24 (2H, m), 3.87 (1H, dd, $J=8.8$, $J=10.7\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 7.21–7.40 (5H, m), 7.73 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.37 (1H, s).

MS: m/e (ESI) 477.2 (MH^+)

実施例 9

2-(3-ベンジル-4-ブチル-2-イミノ-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



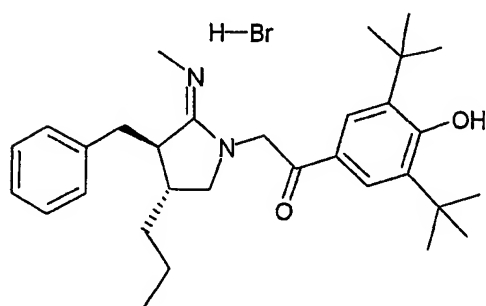
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.68 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.80-1.30 (6H, m), 1.41 (18H, s), 2.02-2.15 (1H, m), 2.78-2.84 (1H, dd, J=10.6, J=13.2 Hz), 3.02-3.09 (1H, m), 3.16-3.27 (2H, m), 3.81 (1H, dd, J=7.2, J=10.6 Hz), 5.15 (2H, s), 7.24-7.38 (5H, m), 7.73 (2H, s), 8.90 (1H, s), 9.35 (1H, s).

MS: m/e (ESI) 477.2 (MH⁺)

5 実施例 10

2-(3-ベンジル-2-メチルイミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン; 臭化水素酸塩



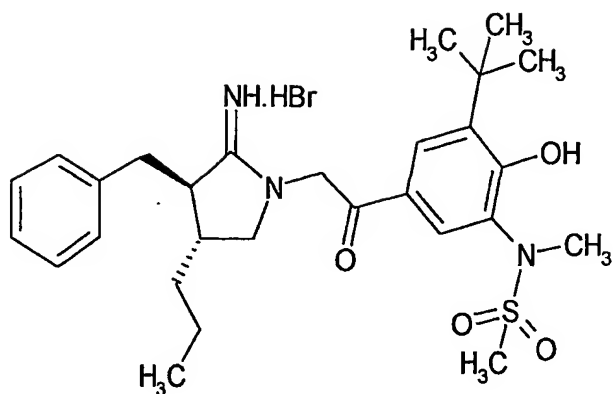
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

10 0.64 (3H, t, J=7.6 Hz), 0.92-1.36 (4H, m), 1.40 (18H, s), 2.09 (1H, dd, J=5.6, J=10.6 Hz), 2.78 (1H, dd, J=10.6 Hz, J=12.6 Hz), 3.03 (3H, s), 3.13 (1H, dd, J=3.6 Hz, J=12.6 Hz), 3.23 (1H, d, J=12.6 Hz), 3.42 (1H, dd, J=5.0 Hz, J=10.6 Hz), 3.92 (1H, dd, J=5.0 Hz, J=10.6 Hz), 5.15 (2H, s), 7.24-7.42 (5H, m), 7.73 (2H, s).

MS: m/e (ESI) 477.3 (MH⁺)

15 実施例 11

N-{5-[2-(3-ベンジル-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-3-第3ブチル-2-ヒドロキシ-フェニル}-N-メチル-メタンスルホンアミド; 臭化水素酸塩



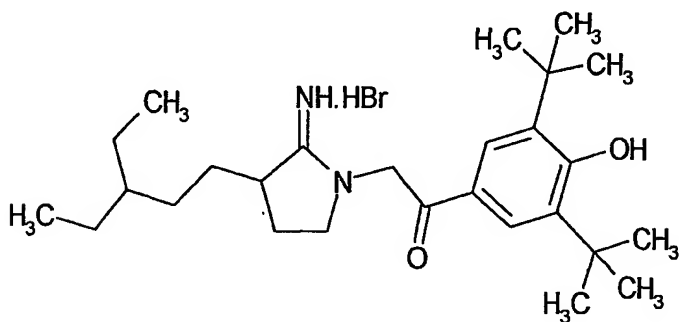
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.62 (3H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 0.80–2.20 (14H, m), 2.82 (1H, t, $J=10.9\text{Hz}$), 3.00–3.40 (9H, m),
 3.74–3.86 (1H, m), 5.11 (2H, brs), 7.20–7.40 (5H, m), 7.77 (1H, brs), 7.88 (1H, brs), 8
 .97 (1H, brs), 9.38 (1H, brs), 10.01 (1H, brs).

MS: m/e (ESI) 514.3 (MH $^+$)

実施例 12

1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[3-(3-エチル-ペンチル)-2-
 イミノ-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



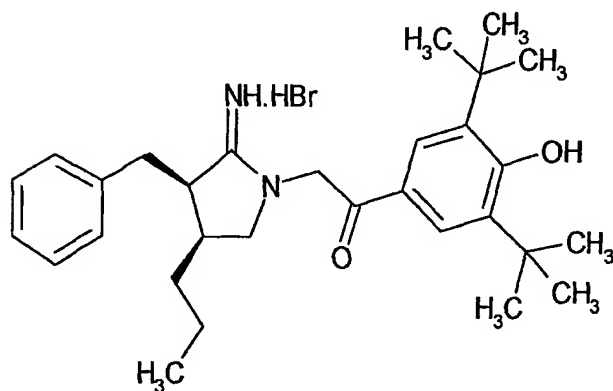
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.84 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.17–1.55 (8H, m), 1.40 (18H, s), 1.74–1.90 (2H, m), 2.23–2.34
 (1H, m), 3.08–3.19 (1H, m), 3.53–3.70 (2H, m), 5.16 (2H, s), 7.72 (2H, s), 8.04 (1H, s),
 8.76 (1H, s), 9.10 (1H, s).

MS: m/e (ESI) 429.3 (MH $^+$)

実施例 13

2-(3-ベンジル-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

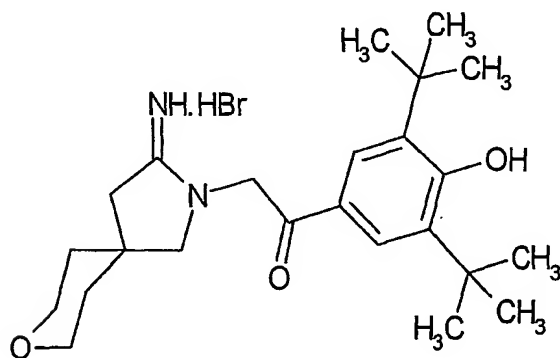


5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.69 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.82-1.50 (5H, m), 1.41 (18H, s), 2.86-3.00 (1H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.41-3.45 (1H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 5.24 (2H, s), 7.20-7.42 (5H, m), 7.74 (2H, s).

実施例 14

10 1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(3-イミノ-8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デシ-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

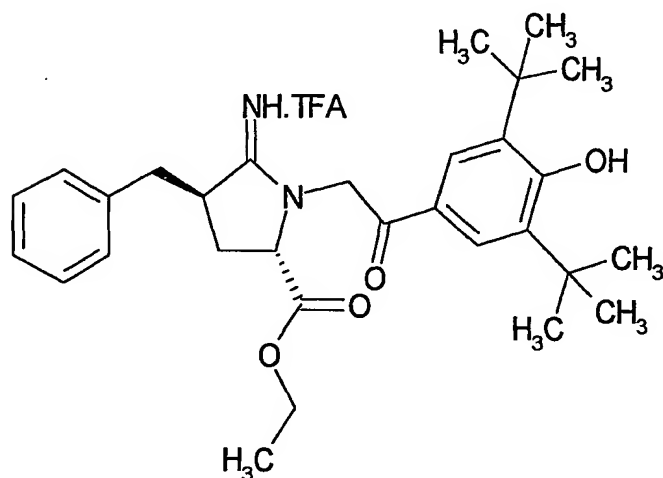
1.39 (18H, s), 1.55-1.77 (4H, m), 2.88 (2H, s), 3.37-3.70 (6H, m), 5.17 (2H, s), 7.71 (2H, s).

H, s), 7.93-8.11 (1H, m), 8.83 (1H, brs), 9.30 (1H, brs).

MS: m/e (ESI) 401.2 (MH⁺)

実施例 15

5 4-ベンジル-1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-5-イミノ-ピロリジン-2-カルボン酸 エチルエステル;トリフルオロ酢酸塩



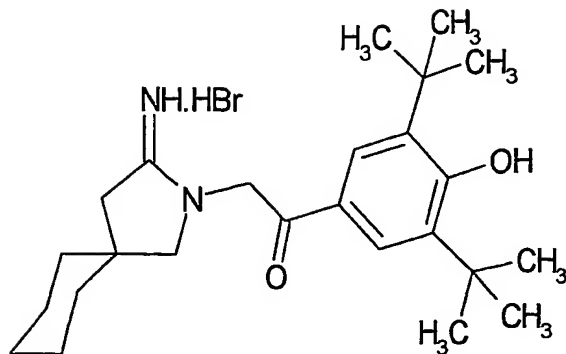
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1.14 (3H, t, J=7.0Hz), 1.43 (18H, s), 2.05-2.13 (1H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 2.78 (1H, d, J=11.2Hz, 13.2Hz), 3.36 (1H, dd, J=3.2Hz, 10.0Hz), 4.02-4.20 (2H, m), 4.63 (1H, dd, J=4.8Hz, 8.8Hz), 5.17 (1H, d, J=18.4Hz), 5.32 (1H, d, J=18.4Hz), 7.23-7.42 (5H, m), 7.74 (2H, s), 8.07 (1H, s), 9.33 (1H, s), 9.77 (1H, s).

10

実施例 16

1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(3-イミノ-2-アザ-スピロ [4.5]デシ-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



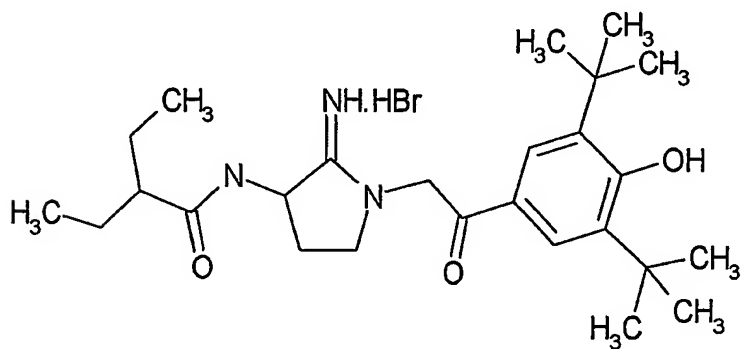
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1. 20–1. 65 (28H, s), 2. 77 (2H, s), 3. 44 (2H, s), 5. 15 (2H, s), 7. 72 (2H, s), 7. 92–8. 11 (1H, m), 8. 76 (1H, brs), 9. 21 (1H, brs).

5 MS: m/e (ESI) 399. 2 (MH $^+$)

実施例 17

N-{1-[2-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキシエチル]-2-イミノピロリジン-3-イル}-2-エチルブチルアミド;臭化水素酸塩

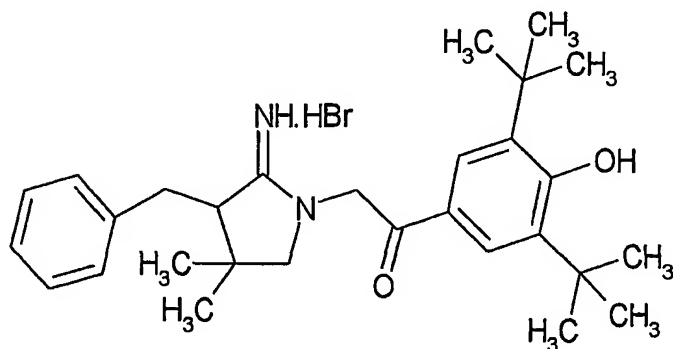


10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0. 80 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0. 83 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1. 40 (18H, s), 1. 41–1. 56 (m, 4H), 1. 99–2. 10 (2H, m), 2. 40–2. 46 (1H, m), 3. 55–3. 70 (2H, m), 5. 07 (1H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 5. 21 (2H, s), 7. 73 (2H, s), 8. 05 (1H, br), 8. 67 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8. 78 (1H, br), 8. 95 (1H, br).

実施例 18

2-(3-ベンジル-2-イミノ-4,4-ジメチル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

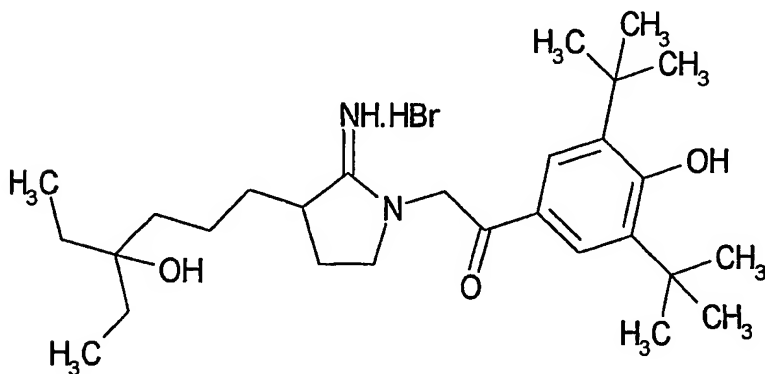


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

- 5 0.82 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.40 (18, s), 2.47 (2H, s), 2.85 (1H, m), 5.15 (2H, s), 7.20-7.38 (5H, m), 7.72 (2H, s).

実施例 19

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[3-(4-エチル-4-ヒドロキシ-ヘキシル)-2-イミノ-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



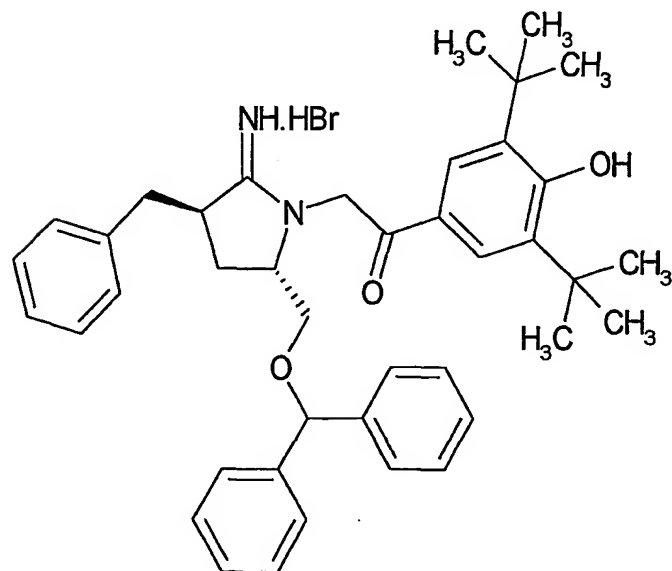
10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

- 0.77 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.22-1.42 (8H, m), 1.40 (18H, s), 1.49-1.56 (1H, m), 1.71-1.89 (2H, m), 2.21-2.33 (1H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 3.53-3.66 (1H, m), 5.14 (s, 2H), 7.71 (2H, s), 8.05 (1H, br), 8.74 (1H, br), 9.06 (1H, br).

実施例 20

2-(5-ベンズヒドロキシメチル-3-ベンジル-2-イミノ-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

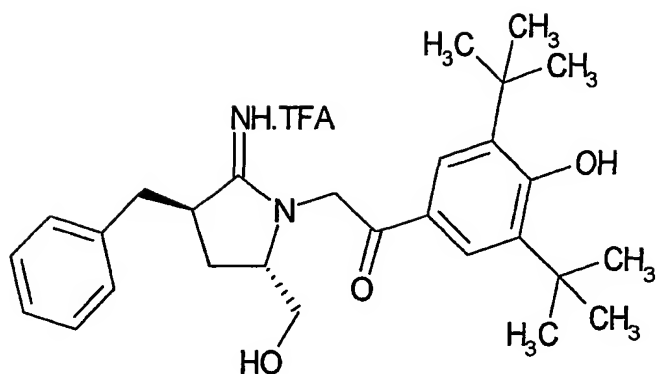


5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1.40 (18H, s), 1.77-2.00 (2H, m), 2.70 (1H, t, $J=12.4\text{Hz}$), 3.40-3.60 (2H, m), 4.10-4.16 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 5.17 (1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 5.39 (1H, s), 7.10-7.40 (15H, m), 7.69 (2H, s), 8.04 (1H, s), 8.97 (1H, s), 9.40 (1H, s).

実施例 21

10 2-(3-ベンジル-5-ヒドロキシメチル-2-イミノ-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;トリフルオロ酢酸塩

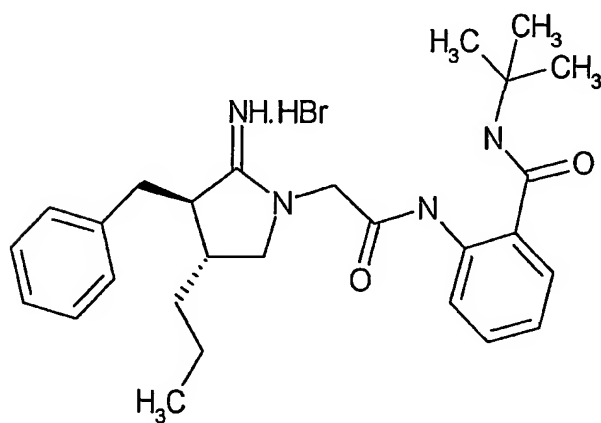


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 43 (18H, s), 1. 91 (2H, m), 2. 69 (1H, t, J=12. 4Hz), 3. 50 (1H, m), 3. 68 (1H, m), 3. 89 (1H, m), 4. 99 (1H, t, J=5. 2Hz), 5. 15 (1H, d, J=18. 4Hz), 5. 20 (1H, d, J=18. 4Hz), 7. 24-7. 40 (5H, m), 7. 77 (2H, s), 8. 07 (1H, s), 8. 94 (1H, s), 9. 35 (1H, s).

実施例 22

2-[2-(3-ベンジル-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-アセチルアミノ]-N-第3ブチル-ベンズアミド;臭化水素酸塩



10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

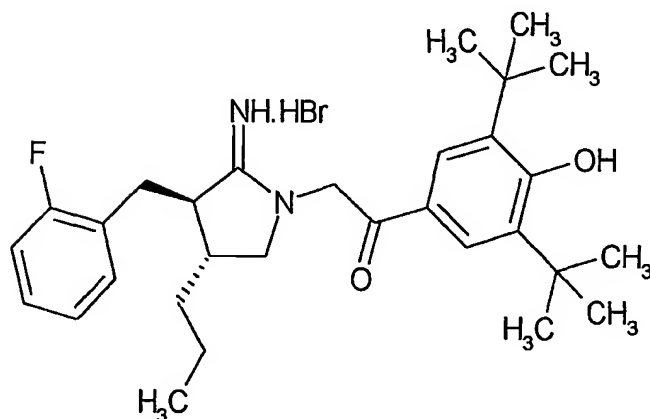
0. 53-1. 30 (7H, m), 1. 399 (9H, s), 2. 15-2. 26 (1H, m), 2. 84 (1H, dd, J=13. 5, 10. 5Hz), 3. 04-3. 18 (1H, m), 3. 23-3. 39 (2H, m), 3. 86 (1H, dd, J=10. 5, 8. 4Hz), 4. 41 (2H, s), 7. 17 (1H, t, J=7. 7Hz), 7. 21-7. 39 (6H, m), 7. 49 (1H, brt, J=7. 7Hz), 7. 72 (1H, d, J=7. 7Hz), 8. 1

5 (1H, s), 8.29 (1H, brd, J=8.1Hz), 11.43 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 449.2 (MH⁺)

実施例 23

5 1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[3-(2-フルオロ-ベンジ
ル)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



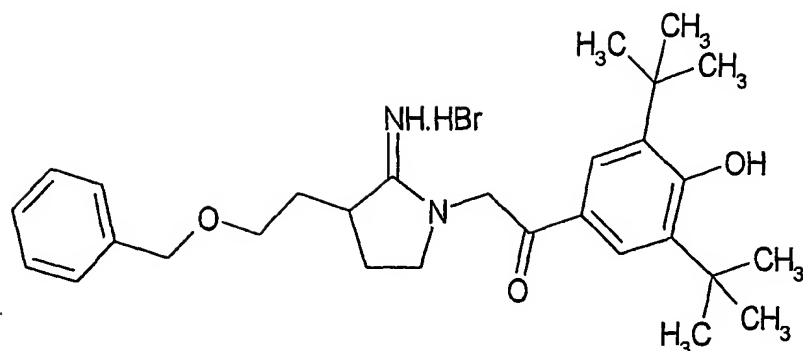
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.63 (3H, t, J=7.2Hz), 0.93-1.32 (4H, m), 1.40 (18H, s), 2.01-2.12 (1H, m), 2.93 (1H, d, J=13.2, 10.8Hz), 3.08-3.15 (1H, m), 3.19-3.28 (2H, m), 3.81 (1H, dd, J=11.2, 7.2Hz), 5.14 (2H, s), 7.20 (1H, d, J=7.2Hz), 7.24 (1H, d, J=8.8Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.2, 7.2Hz), 7.43 (1H, dd, J=8.8, 8.2Hz), 7.71 (2H, s), 8.80-9.01 (1H, brs), 9.30-9.42 (1H, brs).

10

実施例 24

15 2-[3-(2-ベンジルオキシ-エチル)-2-イミノ-ピロリジン-1-イル]-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

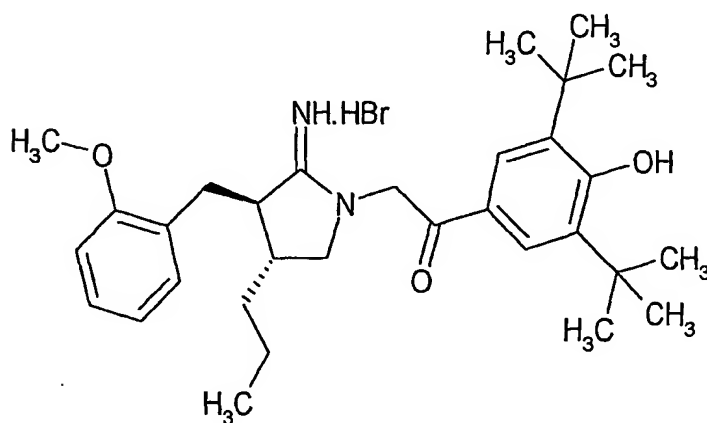


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 39 (18H, s), 1. 75-1. 86 (1H, m), 1. 87-1. 98 (1H, m), 2. 11-2. 32 (2H, m), 3. 24-3. 33 (1H, m), 3. 53-3. 66 (4H, m), 4. 48 (2H, ABq, J=10. 0Hz), 5. 16 (2H, s), 7. 26-7. 37 (5H, m), 7. 73 (2H, s), 8. 79 (1H, br), 9. 14 (1H, br).

実施例 25

1-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン; 臭化水素酸塩

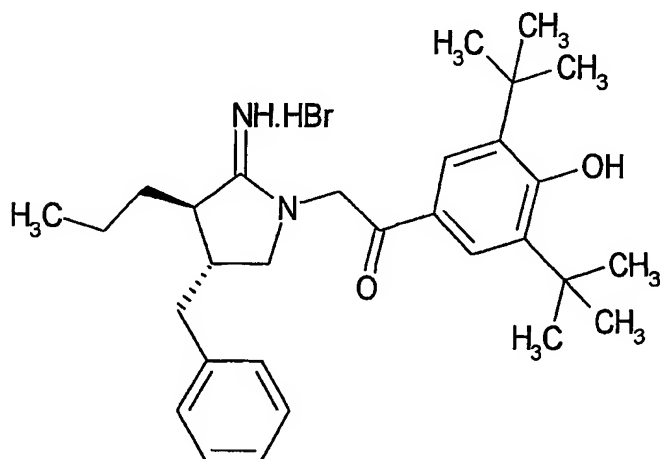


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 61 (3H, t, J=7. 2Hz), 0. 90-1. 20 (4H, m), 1. 41 (18H, s), 2. 00-2. 12 (1H, m), 2. 80-2. 90 (1H, m), 3. 10-3. 46 (4H, m), 3. 81 (3H, s), 5. 18 (2H, s), 6. 90-6. 96 (1H, m), 7. 22-7. 30 (2H, m), 7. 73 (2H, s), 8. 80-8. 90 (1H, brs), 9. 24-9. 30 (1H, brs).

実施例 26

2-(4-ベンジル-2-イミノ-3-プロピル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

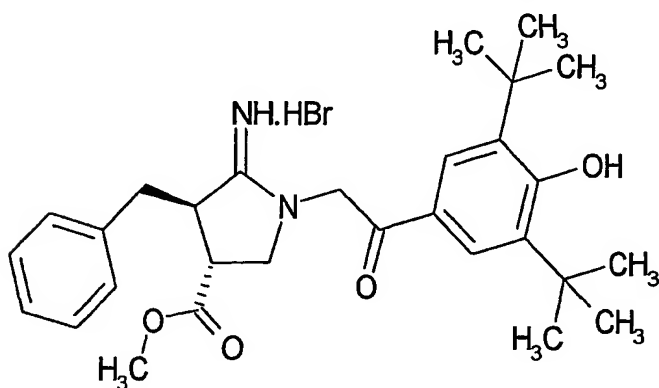


5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.79 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.12-1.48 (2H, m), 1.42 (18H, s), 1.48-1.70 (2H, m), 2.73-2.86 (3H, m), 3.25-3.38 (3H, m), 3.78 (1H, dd, $J=11.2, 7.2\text{Hz}$), 5.15 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 5.20 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 7.20-7.36 (3H, m), 7.74 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.82 (1H, brd, $J=4.8\text{Hz}$), 9.19 (1H, brd, $J=4.4\text{Hz}$).

10 実施例 27

4-ベンジル-1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-イミノ-ピロリジン-3-カルボン酸 メチルエステル;臭化水素酸塩

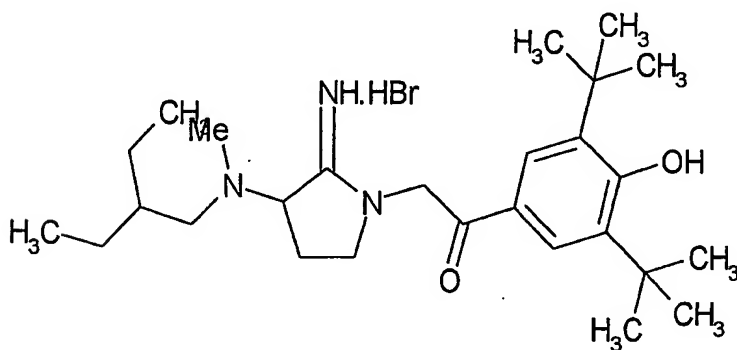


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1. 43 (18H, s), 2. 94 (1H, dd, $J=13.6, 10.8\text{Hz}$), 3. 14 (1H, quintet, $J=4.0\text{Hz}$), 3. 27-3. 36 (1H, m), 3. 53 (3H, s), 3. 74-3. 82 (2H, s), 3. 96 (1H, dd, $J=11.2, 8.4\text{Hz}$), 5. 22 (1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 5. 28 (1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 7. 25-7. 40 (5H, m), 7. 75 (2H, s), 8. 08 (1H, brs), 9. 26 (1H, brs), 9. 75 (1H, brs).

実施例 28

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-{3-[(2-エチル-ブチル)-メチル-アミノ]-2-イミノ-ピロリジン-1-イル}-エタノン;臭化水素酸塩

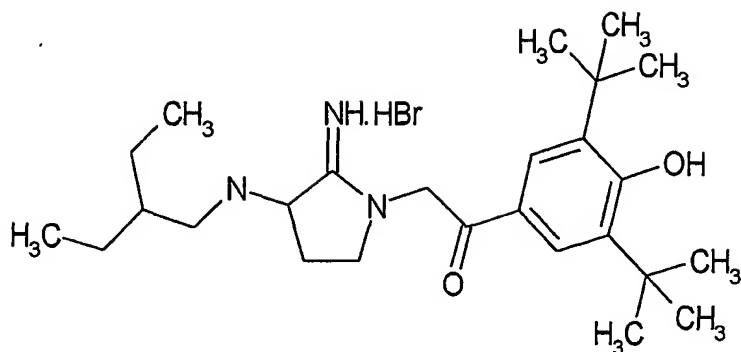


10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0. 85 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0. 87 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1. 20-1. 48 (7H, m), 1. 43 (18H, s), 2. 29-2. 43 (2H, m), 3. 54-3. 60 (1H, m), 3. 68-3. 75 (1H, m), 4. 18-4. 24 (1H, m), 5. 69 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6. 03 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7. 93 (2H, s).

実施例 29

15 1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[3-(2-エチル-ブチルアミノ)-2-イミノ-ピロリジン-1-イル]-エタノン; 2 塩酸塩

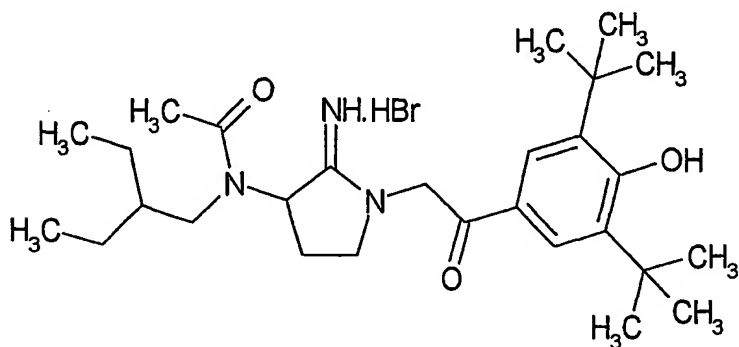


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.82 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.83 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.13-1.42 (6H, m), 1.40 (18H, s), 1.58-1.64 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.37-2.44 (1H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 3.07-3.15 (1H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 5.33 (2H, s), 7.73 (2H, s), 8.37 (2H, br).

実施例 30

N-{1-[2-(3,5-ジ第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2-イミノ-ピロリジン-3-イル}-N-(2-エチル-ブチル)-アセトアミド;臭化水素酸塩

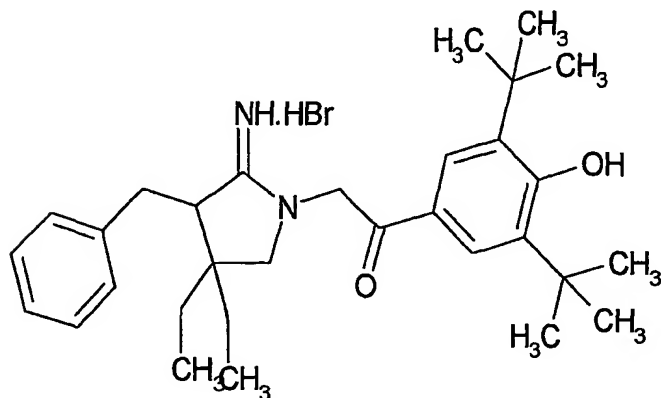


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.84 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.89 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.19-1.48 (6H, m), 1.39 (18H, s), 1.49-1.56 (1H, m), 2.01 (3H, s), 2.26-2.34 (2H, m), 3.52-3.69 (2H, m), 4.67-4.74 (1H, m), 5.23 (2H, s), 7.74 (2H, s), 8.03 (1H, br), 8.81 (1H, br), 9.03 (1H, br).

実施例 31

2-(3-ベンジル-4,4-ジエチル-2-イミノ-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



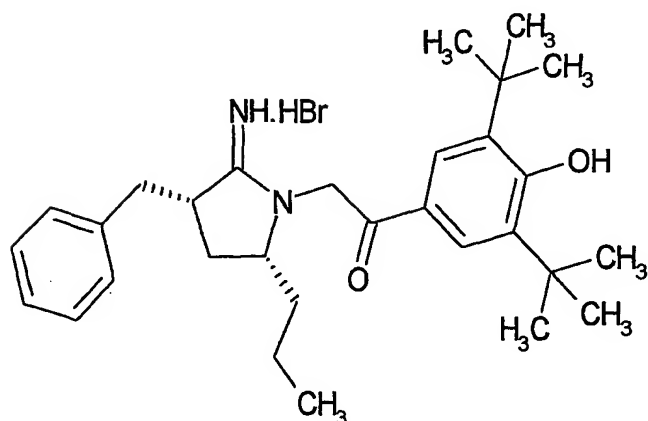
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

- 5 1.09 (3H. t. J=6.0Hz), 1.20 (3H. t. J=6.0Hz), 1.40 (18H. s), 1.45-1.60 (4H. m), 2.91 (1H. d. J=10.0Hz), 3.12 (1H. d. J=10.0Hz), 3.32 (1H. d. J=10.0Hz), 3.58 (1H. d. J=10.0Hz), 5.23 (2H. s), 7.25 (2H. m), 7.30 (3H. m), 7.83 (2H. s).

MS:m/e (ESI) 477.2 (MH⁺)

実施例 32

- 10 2-(3-ベンジル-2-イミノ-5-プロピル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

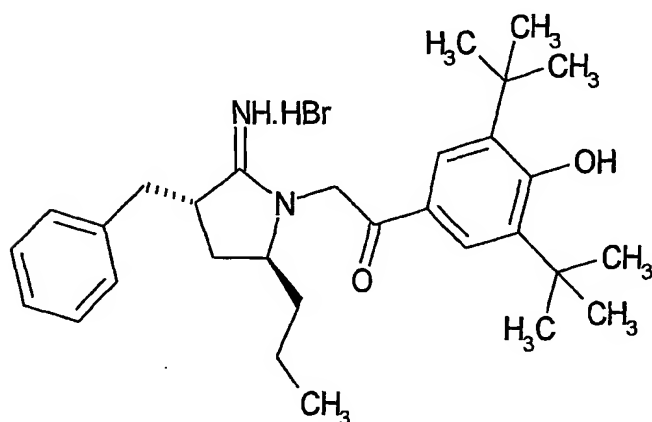


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.82 (3H, t, J=7.2Hz), 1.00-1.30 (3H, m), 1.43 (18H, s), 1.50 (1H, td, J=6.8Hz, 13.2Hz), 1.72 (1H, m), 2.26 (1H, td, J=8.8Hz, 13.2Hz), 2.78 (1H, dd, J=10.4Hz, 13.6Hz), 3.53 (1H, m), 3.75 (1H, m), 5.03 (1H, d, J=18.0Hz), 5.27 (1H, d, J=18.0Hz), 7.25-7.40 (5H, m), 7.78 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.30 (1H, s).

5 実施例 33

2-(3-ベンジル-2-イミノ-5-プロピル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

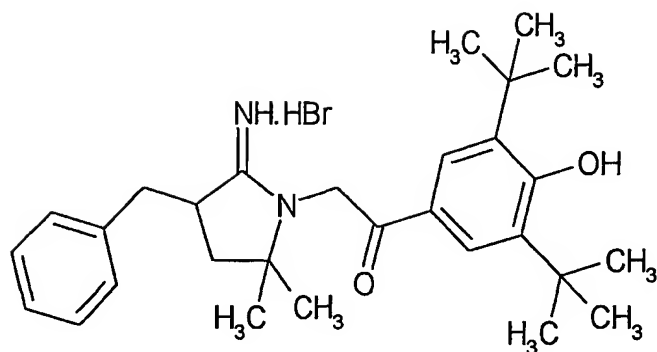


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

10 0.84 (3H, t, J=7.2Hz), 1.05-1.35 (3H, m), 1.43 (18H, s), 1.65-1.85 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.75 (1H, dd, J=11.2Hz, 13.2Hz), 3.28 (1H, dd, J=4.0Hz, 13.2Hz), 3.52 (1H, m), 3.83 (1H, m), 5.06 (1H, d, J=18.4Hz), 5.25 (1H, d, J=18.4Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.79 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.35 (1H, s).

実施例 34

15 2-(4-ベンジル-5-イミノ-2,2-ジメチル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

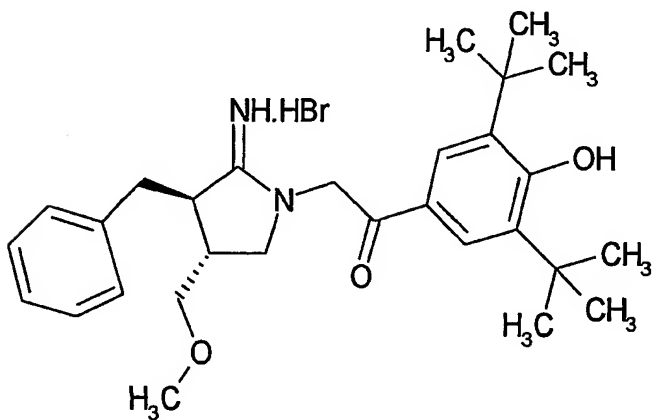


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 21 (3H, s), 1. 22 (3H, s), 1. 44 (18H, s), 1. 74 (dd, J=8. 0Hz, 12. 8Hz), 1. 98 (1H, dd, J=8. 8Hz, 12. 8Hz), 2. 70 (1H, dd, J=11. 2Hz, 13. 2Hz), 3. 45 (1H, dd, J=3. 6Hz, 13. 2Hz), 3. 64 (1H, m), 5. 03 (1H, d, J=18. 8Hz), 5. 13 (1H, d, J=18. 8Hz), 7. 25-7. 40 (5H, m), 7. 81 (2H, s), 8. 04 (1H, s), 8. 78 (1H, s), 9. 16 (1H, s).

実施例 35

2-(3-ベンジル-2-イミノ-4-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)-1-(3, 5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



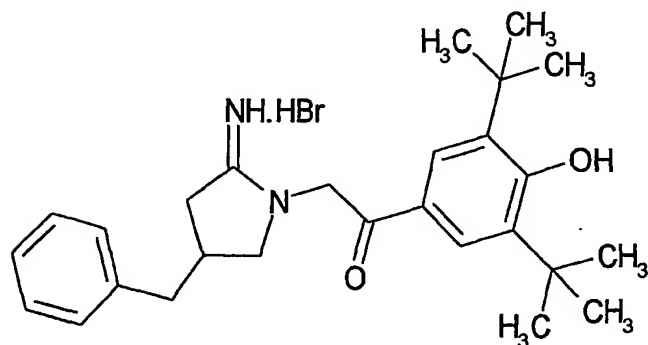
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 43 (18H, s), 2. 42 (1H, m), 2. 87 (1H, m), 3. 06 (3H, s), 3. 08-3. 16 (2H, m), 3. 21-3. 37 (3H, m), 3. 76 (1H, dd, J=10. 8, 7. 6Hz), 5. 19 (1H, d, J=18. 4Hz), 7. 29 (1H, m), 7. 32-7. 40 (4H, m)

, m), 7.76 (2H, s), 8.07 (1H, s), 9.12 (1H, brd, J=8.0Hz), 9.65 (1H, brd, J=6.8Hz).

実施例 36

2-(4-ベンジル-2-イミノ-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



5

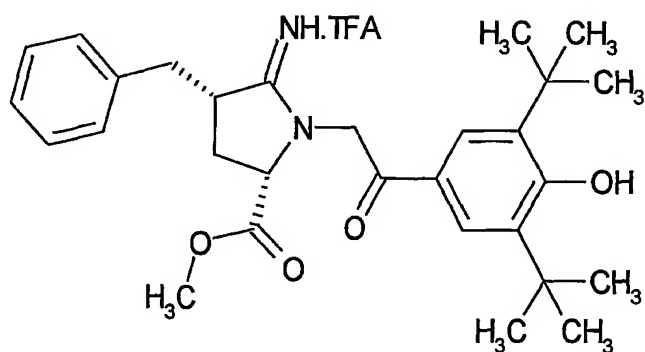
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1.42 (18H, s), 2.72 (1H, dd, J=17.6, 4.8Hz), 2.85 (1H, m), 3.06 (1H, dd, J=17.6, 7.6Hz), 3.40 (1H, dd, J=10.4, 5.2Hz), 3.68 (1H, dd, J=10.4, 6.8Hz), 5.17 (2H, s), 7.20-7.36 (5H, m), 7.74 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.80 (1H, m), 9.25 (1H, m).

10

実施例 37

4-ベンジル-1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-イミノ-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル;トリフルオロ酢酸塩

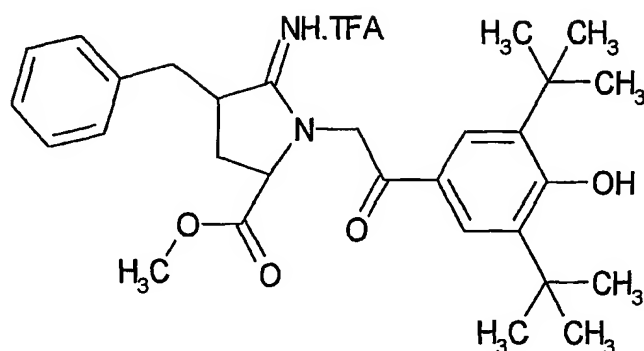


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 43 (18H, s), 1. 89 (1H, td, J=4. 0Hz, 13. 6Hz), 2. 56 (1H, td, J=10. 0Hz, 13. 6Hz), 2. 66 (1H, dd, J=10. 8Hz, 13. 6Hz), 3. 28 (1H, dd, J=4. 0Hz, 13. 6Hz), 3. 61 (1H, m), 3. 68 (3H, s), 4. 58 (1H, dd, J=4. 0Hz, 13. 6Hz), 5. 13 (2H, d, J=18. 8Hz), 5. 38 (1H, d, J=18. 8Hz), 7. 20-7. 40 (5H, m), 7. 73 (2H, s), 8. 08 (1H, s), 9. 41 (1H, s), 9. 93 (1H, s).

5 実施例 38

4-ベンジル-1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-イミノ-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル;トリフルオロ酢酸塩

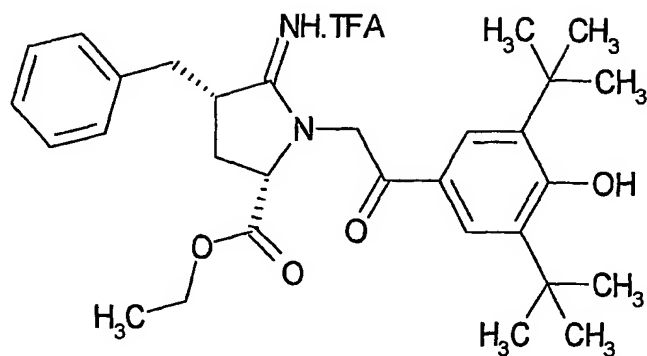


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

10 1. 43 (18H, s), 2. 11 (1H, m), 2. 24 (1H, m), 2. 78 (1H, t, J=12. 4Hz), 3. 60 (1H, m), 3. 64 (3H, s), 4. 64 (1H, m), 5. 17 (1H, d, J=18. 0Hz), 5. 33 (1H, d, J=18. 0Hz), 7. 20-7. 40 (5H, m), 7. 74 (2H, s), 8. 08 (1H, s), 9. 38 (1H, s), 9. 81 (1H, s).

実施例 39

15 4-ベンジル-1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-イミノ-ピロリジン-2-カルボン酸 エチルエステル;トリフルオロ酢酸塩

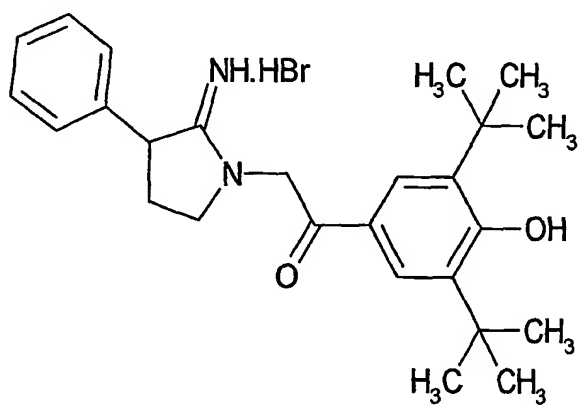


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 16 (3H, t, J=7.2 Hz), 2. 56 (1H, m), 2. 67 (1H, dd, J=12.4 Hz, 12.8 Hz), 3. 27 (1H, m), 3. 5
 9 (1H, m), 4. 04-4. 20 (2H, m), 4. 57 (1H, dd, J=4.0 Hz, 10.0 Hz), 5. 13 (1H, d, J=18.4 Hz), 5
 . 35 (1H, d, J=18.4 Hz), 7. 20-7. 40 (5H, m), 7. 73 (2H, s), 8. 08 (1H, s), 9. 33 (1H, s), 9. 85
 (1H, s).

実施例 40

1-(3,5-ジ第 3 ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(2-イミノ-3-フェニル-ピロ
 リジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



10

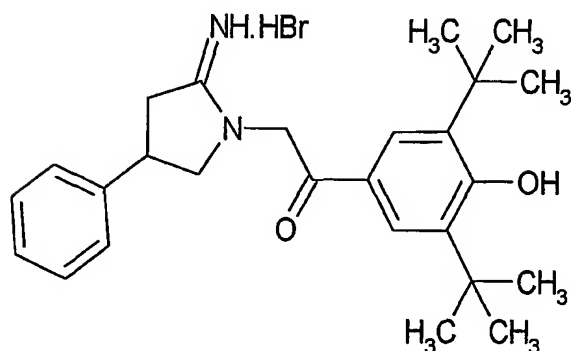
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 42 (18H, s), 2. 03 (1H, m), 2. 67 (1H, m), 3. 72 (1H, m), 3. 81 (1H, m), 4. 51 (1H, dd, J=9.6
 , 5. 6 Hz), 5. 33 (2H, s), 7. 36 (1H, m), 7. 40-7. 51 (4H, m), 7. 77 (2H, s), 8. 07 (1H, brs), 9.

03 (1H, brs).

実施例 41

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-4-フェニル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



5

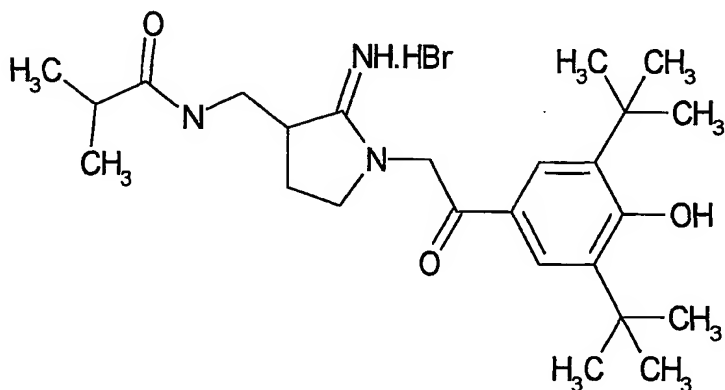
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 41 (18H, s), 3. 05 (1H, dd, J=17. 6, 7. 6Hz), 3. 46 (1H, dd, J=17. 6, 9. 2Hz), 3. 67 (1H, dd, J=10. 4, 6. 4Hz), 3. 85 (1H, m), 4. 03 (1H, dd, J=10. 4, 8. 4Hz), 5. 26 (2H, s), 7. 29 (1H, m), 7. 33-7. 41 (4H, m), 7. 75 (2H, s), 8. 06 (1H, brs), 9. 00 (1H, brs), 9. 45 (1H, brs).

10

実施例 42

N-{1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-2-イミノ-ピロリジン-3-イルメチル}-イソブチルアミド;臭化水素酸塩

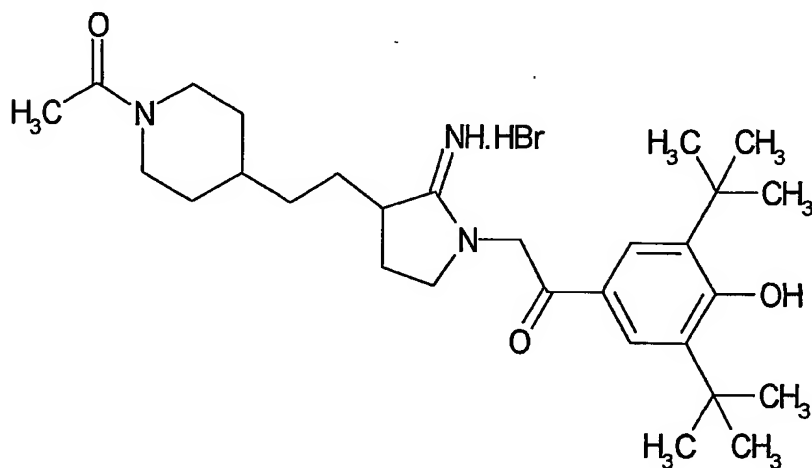


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 02 (6H, t, J=6. 8Hz), 1. 40 (18H, s), 1. 89-1. 98 (1H, m), 2. 16-2. 26 (1H, m), 2. 41 (1H, sept, J=6. 8Hz), 3. 30-3. 38 (2H, m), 3. 48-3. 62 (3H, m), 5. 17 (2H, s), 7. 72 (2H, s), 7. 99-8. 09 (2H, m), 8. 83 (1H, br), 9. 26 (1H, br).

実施例 43

- 5 2-{3-[2-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-エチル]-2-イミノ-ピロリジン-1-イル}-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

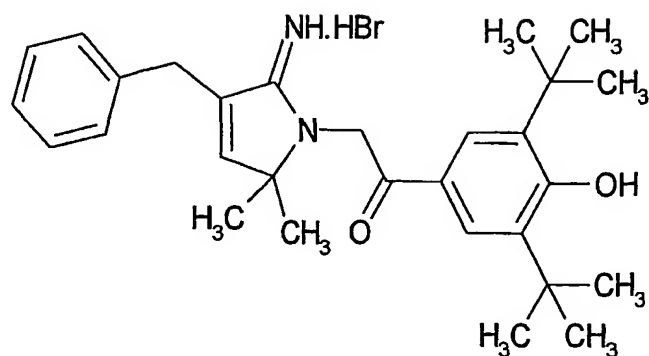


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 88-0. 97 (1H, m), 0. 90-0. 99 (1H, m), 1. 27-1. 33 (1H, m), 1. 34-1. 55 (5H, m), 1. 39 (18H, s), 1. 61-1. 74 (1H, m), 1. 80-1. 90 (1H, m), 1. 96 (3H, s), 2. 93-3. 03 (1H, m), 3. 10-3. 19 (1H, m), 3. 52-3. 64 (2H, m), 3. 72-3. 82 (1H, m), 4. 31-4. 38 (1H, m), 5. 24 (2H, s), 7. 72 (2H, s), 8. 75 (1H, br), 9. 09 (1H, br).

実施例 44

- 15 2-(4-ベンジル-5-イミノ-2,2-ジメチル-2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

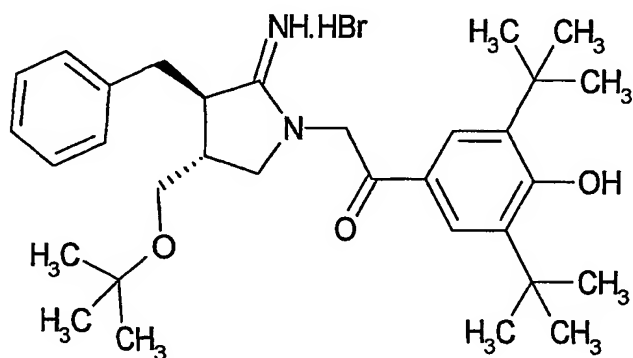
1. 03 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1. 37 (6H, s), 1. 48 (18H, s), 1. 55–1. 62 (2H, m), 2. 40 (2H, m), 3. 80 (2H, s), 5. 77 (2H, s), 5. 80 (brs, 1H), 7. 15 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7. 28–7. 39 (3H, m), 7. 93 (2H, s).

5

MS:m/e (ESI) 489. 3 (MH $^+$)

実施例 45

2-(3-ベンジル-4-第3ブトキシメチル-2-イミノ-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



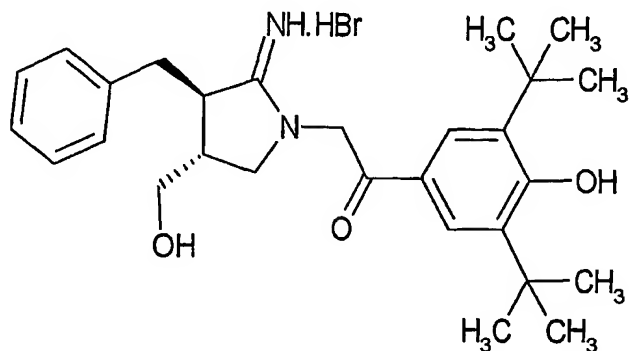
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1. 00 (9H, s), 1. 43 (18H, s), 2. 30 (1H, m), 2. 86 (1H, dd, $J=14. 4, 11. 2\text{Hz}$), 3. 01–3. 16 (2H, m), 3. 19–3. 40 (3H, m), 3. 74 (1H, dd, $J=10. 4, 8. 0\text{Hz}$), 5. 17 (2H, s), 7. 24–7. 42 (5H, m), 7. 75 (2H, s), 8. 07 (1H, s), 8. 94 (1H, brs), 9. 40 (1H, brm).

実施例 46

2-(3-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-2-イミノ-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-
第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

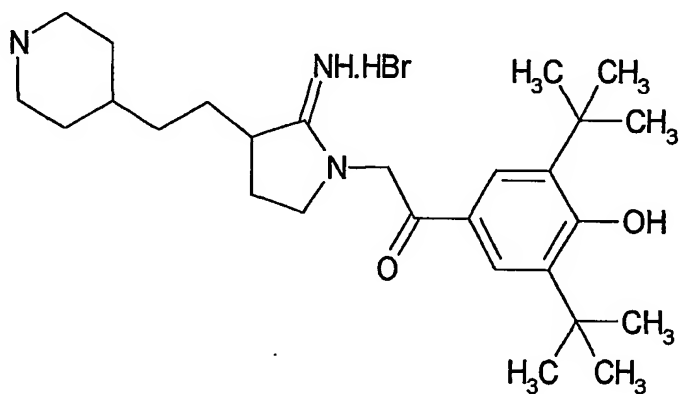


5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1. 43 (18H, s), 2. 25 (1H, m), 2. 88 (1H, dd, $J=14.8, 11.2\text{ Hz}$), 3. 13-3. 27 (4H, m), 3. 41 (1H, dd, $J=10.8, 8.0\text{ Hz}$), 3. 72 (1H, dd, $J=11.2, 8.0\text{ Hz}$), 5. 17 (2H, s), 7. 26-7. 40 (5H, m), 7. 75 (2H, s), 8. 08 (1H, s), 8. 91 (1H, brm), 9. 40 (1H, brm).

実施例 47

10 1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(2-ピペリジン-4-イル-エチル)-ピロリジン-1-イル]-エタノン;2 臭化水素酸塩



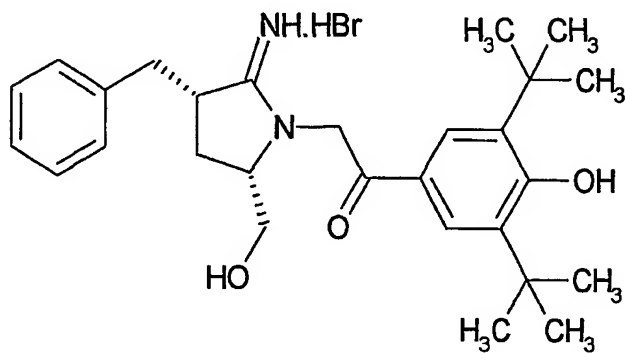
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1. 18-1. 38 (6H, m), 1. 45-1. 58 (2H, m), 1. 76-1. 91 (4H, m), 2. 22-2. 32 (1H, m), 2. 85 (2H,

brt, $J=11.2\text{Hz}$), 3.12-3.21 (1H, m), 3.54-3.65 (2H, m), 5.18 (2H, s), 7.72 (2H, s), 8.06 (1H, br), 8.79 (1H, br), 9.14 (1H, br).

実施例 48

5 2-(3-ベンジル-5-ヒドロキシメチル-2-イミノ-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-
第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

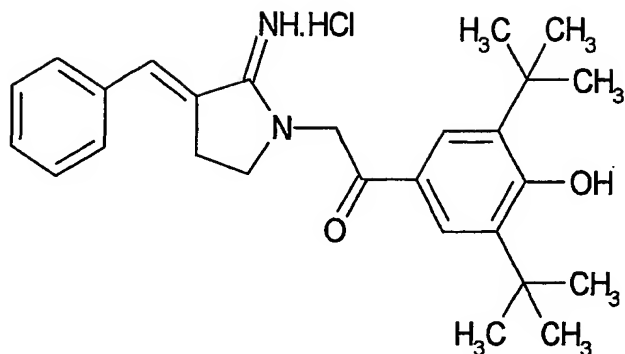


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1.40 (18H, s), 1.88 (1H, m), 2.03 (1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, 13.2Hz), 2.90 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}$, 13.2Hz), 3.12 (1H, dd, $J=4.0\text{Hz}$, 13.2Hz), 3.40 (1H, m), 3.81 (2H, t, $J=10.4\text{Hz}$), 3.98 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.15 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 7.25-7.40 (5H, m) 7.78 (2H, s).

実施例 49

2-(3-ベンジリデン-2-イミノ-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒ
ドロキシフェニル)-エタノン;塩酸塩



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

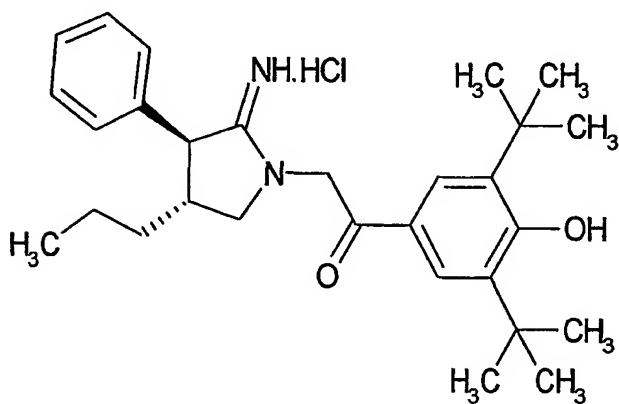
1. 41

(18H, s), 3. 20-3. 26 (2H, m), 3. 77 (2H, t, J=6. 8Hz), 5. 32 (2H, s), 7. 46-7. 60 (5H, m), 7. 65-7. 68 (1H, brs), 7. 75 (2H, s), 8. 74-8. 88 (1H, brs), 9. 20-9. 32 (1H, brs).

5

実施例 50

1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-3-フェニル-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;塩酸塩



10

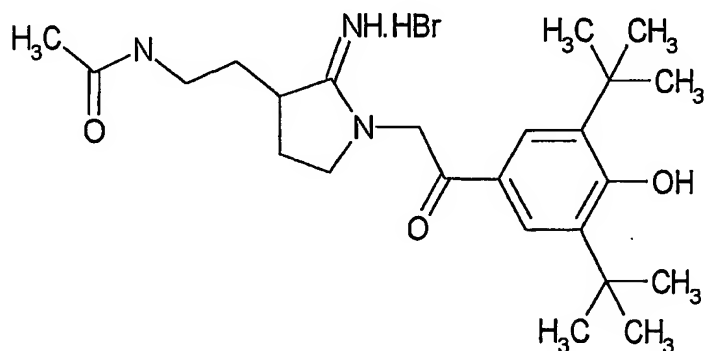
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 84 (3H, t, J=7. 6Hz), 1. 20-1. 32 (2H, m), 1. 44 (18H, s), 1. 46-1. 58 (2H, m), 2. 42 (1H, m), 3. 45 (1H, dd, J=6. 8, 10. 8Hz), 3. 92 (1H, dd, J=8. 4, 10. 8Hz), 4. 15 (1H, d, J=6. 8Hz), 5. 30 (2H, s), 7. 36-7. 50 (5H, m), 7. 78 (2H, s), 8. 08 (1H, brs), 8. 86 (1H, brs), 8. 95 (1H, b

rs).

実施例 51

N-(2-{1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2-イミノ-ピロリジン-3-イル}-エチル)-アセトアミド;臭化水素酸塩



5

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

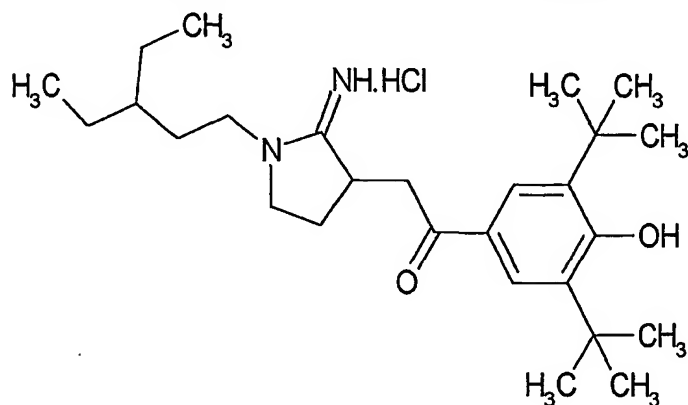
1.40 (18H, s), 1.80-2.00 (2H, br), 1.89 (3H, s), 2.16-2.40 (2H, m), 3.10-3.18 (1H, m), 3.32-3.41 (1H, m), 3.45-3.58 (2H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=18.2Hz), 5.75 (1H, d, J=18.2Hz), 5.79 (1H, s), 7.79 (2H, s).

10

MS: m/e (ESI) 416.2 (MH⁺)

実施例 52

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[1-(3-エチル-ペンチル)-2-イミノ-ピロリジン-3-イル]-エタノン;塩酸塩



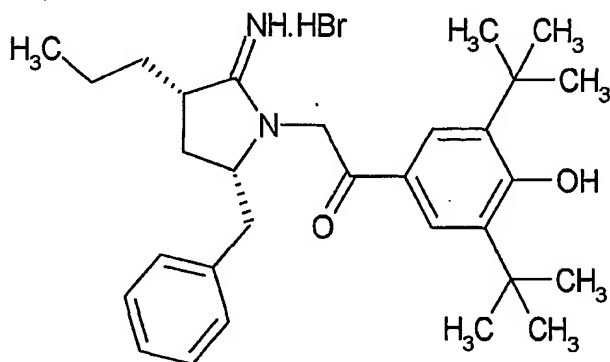
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.86 (6H, t, J=7Hz), 1.23-1.60 (7H, m), 1.93 (1H, m), 2.46 (1H, m), 3.47-3.56 (3H, m), 3.64-3.77 (3H, m), 3.83 (1H, td, J=10, 6Hz), 1.45 (18H, s), 5.80 (1H, s), 7.80 (2H, s), 9.03 (1H, s), 9.66 (1H, s).

5 MS:m/e (ESI) 429.3 (MH⁺)

実施例 53

2-(5-ベンジル-2-イミノ-3-プロピル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

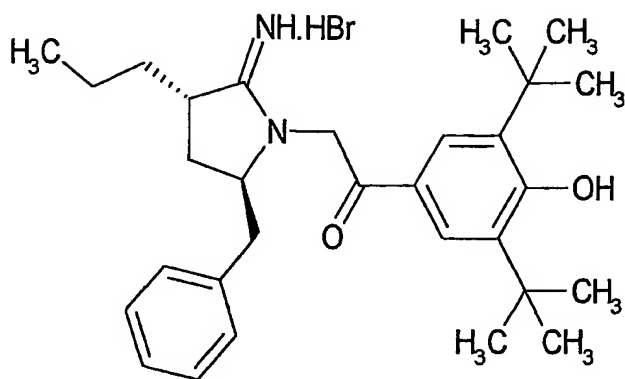


10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.90 (3H, t, J=7.2Hz), 1.10-1.40 (3H, m), 1.44 (18H, s), 1.58 (1H, m), 1.80 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.61 (1H, dd, J=6.4Hz, 13.2Hz), 3.10 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J=4.0Hz, 13.2Hz), 4.11 (1H, m), 5.18 (1H, d, J=18.8Hz), 5.34 (1H, d, J=18.8Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.78 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.08 (1H, s).

15 実施例 54

2-(5-ベンジル-2-イミノ-3-プロピル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

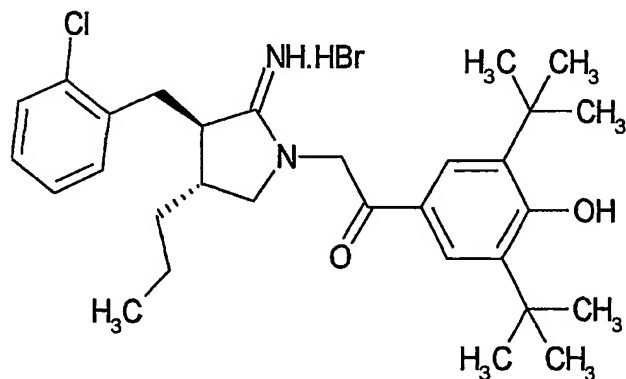


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.88 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.10-1.40 (3H, m), 1.44 (18H, s), 1.80 (2H, m), 2.03 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J=9.6\text{Hz}$, 13.2Hz), 3.02 (1H, m), 3.10 (1H, dd, $J=4.0\text{Hz}$, 13.2Hz), 4.10 (1H, m), 5.18 (1H, d, $J=18.8\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=18.8\text{Hz}$), 7.20-7.35 (5H, m), 7.77 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.05 (1H, s).

実施例 55

2-[3-(2-クロロベンジル)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



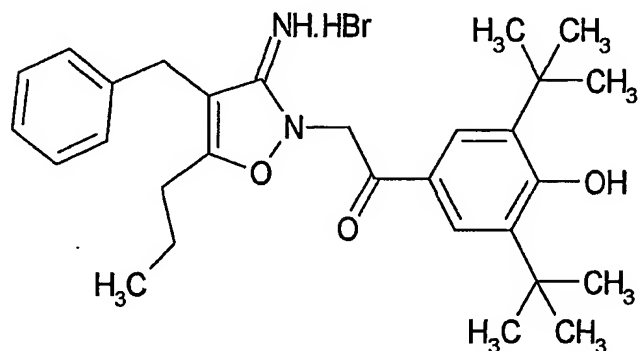
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.60 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.80-1.26 (4H, m), 1.41 (18H, s), 2.06-2.16 (1H, m), 2.99-3.07 (1H, m), 3.16-3.38 (3H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 5.18 (2H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.73 (2H, s), 9.25-9.30 (1H, brs).

実施例 56

2-(4-ベンジル-3-イミノ-5-プロピル-3H-イソキサゾール-2-イル)-1-(3,5-ジ第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



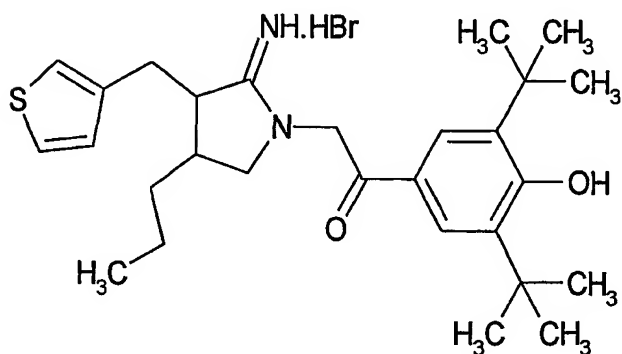
5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.47 (18H, s), 1.48-1.60 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.74 (2H, s), 6.40 (2H, s), 7.18 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.27 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.35 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.89 (2H, s).

MS: m/e (ESI) 463.3 (MH^+)

10 実施例 57

1-(3,5-ジ第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-4-プロピル-3-チオフェン-3-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



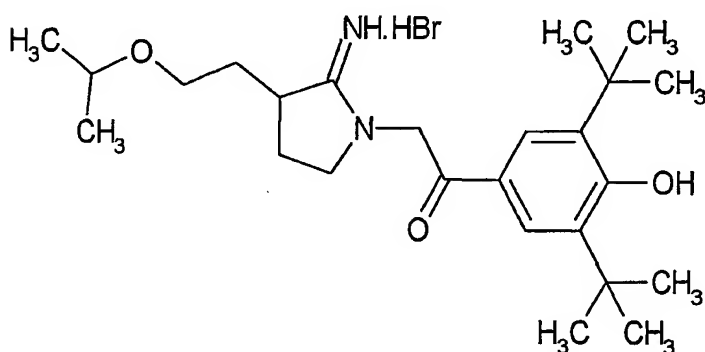
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.71 (3H, t, J=6.0Hz), 1.10 (2H, m), 1.33 (1H, m), 1.40 (18H, s), 1.60 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.65 (1H, m), 5.36 (1H, d, J=14.0Hz), 5.47 (1H, d, J=14.0Hz), 7.05 (1H, d, J=4.5Hz), 7.09 (1H, brs), 7.20 (1H, d, J=4.5Hz), 7.80 (2H, s).

MS: m/e (ESI) 469.2 (MH⁺)

5 実施例 58

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(2-イソプロポキシ-エチル)-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩

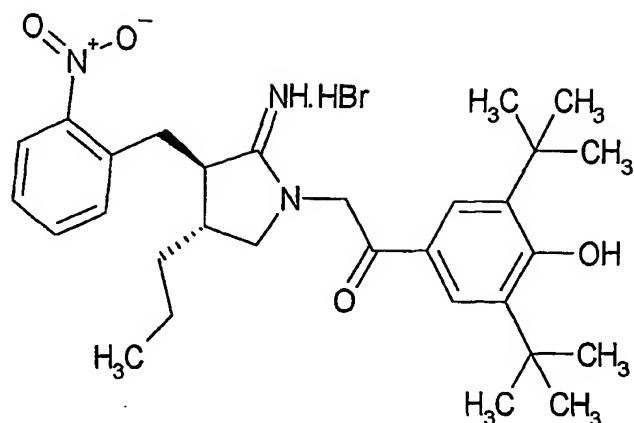


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

10 1.09 (3H, d, J=6.0Hz), 1.10 (3H, d, J=6.0Hz), 1.40 (18H, s), 1.68-1.75 (1H, m), 1.89-1.98 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.50-3.66 (4H, m), 5.15 (2H, s), 7.71 (2H, s), 8.05 (1H, br), 8.77 (1H, br), 9.09 (1H, br).

実施例 59

15 1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(2-ニトロ-ベンジル)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



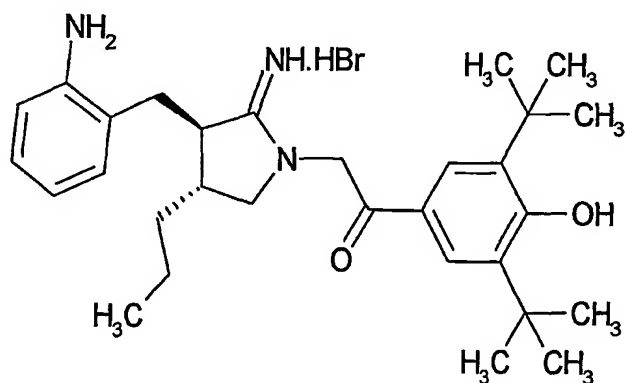
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.67 (3H, t, J=6.8Hz), 0.90-1.35 (4H, m), 1.48 (18H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 3.20-3.27 (1H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.60-3.73 (1H, m), 4.04-4.11 (1H, m), 5.38 (1H, d, J=18Hz), 5.73 (1H, d, J=18Hz), 5.84 (1H, s), 7.41 (1H, t, J=7.4Hz), 7.61 (1H, t, J=7.4Hz), 7.89 (2H, s), 7.92 (1H, d, J=8.0Hz), 8.03 (1H, d, J=8.0Hz).

MS: m/e (ESI) 508.3 (MH⁺)

実施例 60

2-[3-(2-アミノ-ベンジル)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-1-(3,5-ジ-第3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



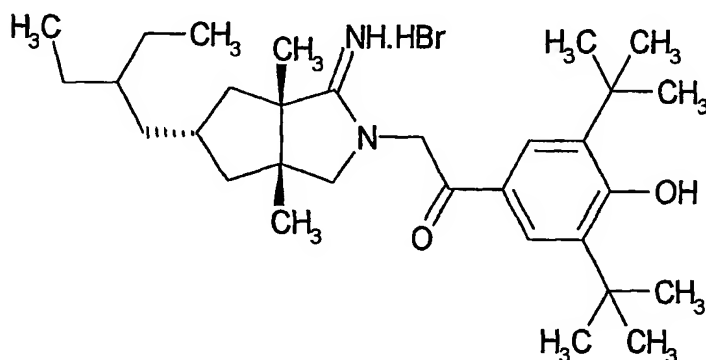
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.61 (3H, t, J=7.2Hz), 0.80-1.32 (4H, m), 1.47 (18H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.58-2.67

(1H, m), 3.18 (1H, dd, J=3.6Hz, J=10.4Hz), 3.58-3.78 (2H, m), 3.92 (1H, dd, J=8.0Hz, J=13.6Hz), 5.21 (1H, d, J=18Hz), 5.81 (1H, d, J=18Hz), 5.84 (1H, s), 6.59-6.64 (2H, m), 6.96-7.05 (2H, m), 7.89 (2H, s).

実施例 61

- 5 1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[5-(2-エチル-ブチル)-1-イミノ-3a,6a-ジメチル-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-エタノン;臭化水素酸塩

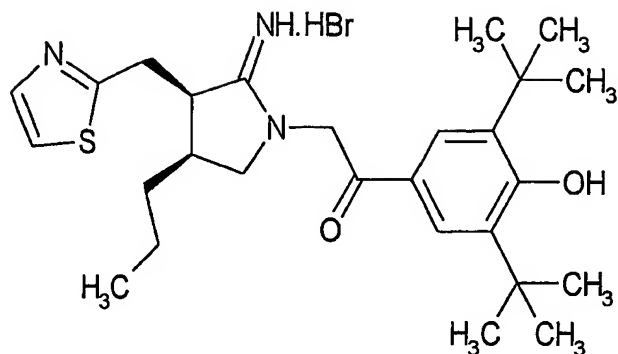


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

- 10 0.81 (6H, t, J=7.2Hz), 1.04 (1H, q, 12.0Hz), 1.17-1.32 (8H, m), 1.40 (18H, s), 1.92-2.03 (1H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.81 (1H, brt, J=8.4Hz), 3.76 (1H, dd, J=2.0, 11.2Hz), 3.59 (1H, q, J=9.2Hz), 3.79 (1H, dd, J=8.4, 11.2Hz), 5.10 (2H, s), 7.71 (2H, s), 8.65 (1H, br), 9.14 (1H, br).

実施例 62

- 15 1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-4-プロピル-3-チアゾール-2-イル)メチル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



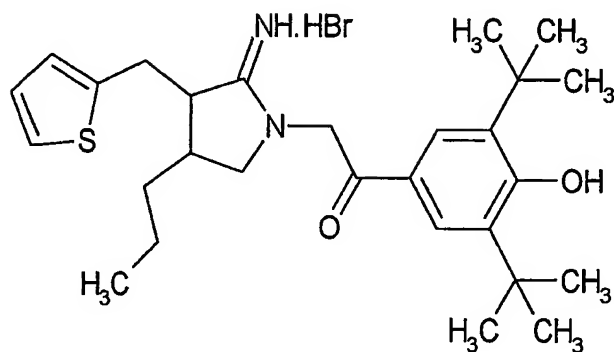
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.75 (3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.14 (2H, m), 1.23 (1H, m), 1.35 (2H, m), 1.40 (18H, s), 3.26 (2H, m), 3.47 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.76 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.68 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 7.70 (2H, s), 7.78 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$).

MS: m/e (ESI) 470.2 (MH^+)

実施例 63

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-4-プロピル-3-チオフェン-2-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



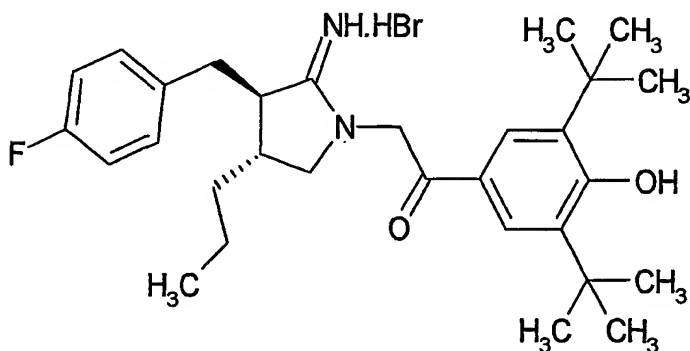
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.73 (3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.12 (2H, m), 1.30 (3H, m), 1.40 (18H, s), 3.07 (2H, m), 3.25 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.75 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.01 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 7.70 (2H, s).

MS:m/e (ESI) 469. 2 (MH⁺)

実施例 64

1-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[3-(4-フルオロ-ベンジ
ル)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



5

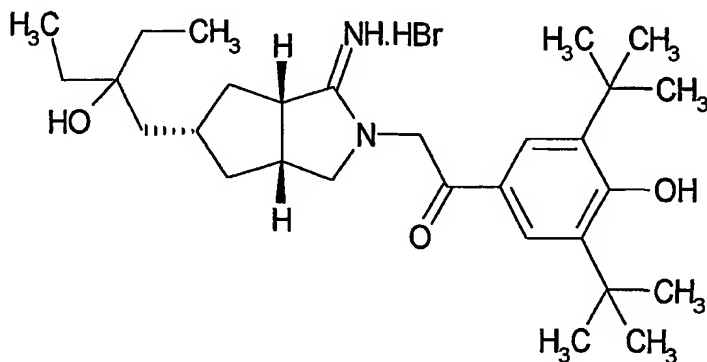
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 64 (3H, t, J=7. 2Hz), 0. 88-1. 35 (4H, m), 1. 40 (18H, s), 2. 05-2. 15 (1H, m), 2. 85 (1H, d, J=12. 8, 10. 8Hz), 3. 00-3. 08 (1H, m), 3. 15 (1H, dd, J=12. 8, , 5. 1Hz), 3. 22 (1H, dd, J=12. 8, 4. 6Hz), 3. 81 (1H, dd, J=12. 8, 9. 2Hz), 5. 15 (2H, s),

10

実施例 65

1-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[5-(2-エチル-2-ヒドロキシ-
ブチル)-1-イミノ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2-イル]-エタノン;
臭化水素酸塩

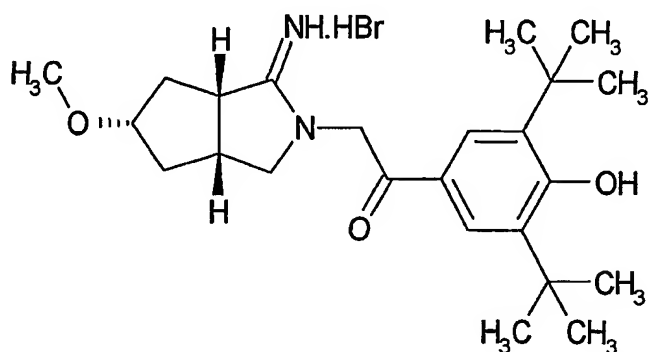


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.76 (3H, t, J=6.9Hz), 0.77 (3H, t, J=6.9Hz), 1.09-1.14 (1H, m), 1.20-1.27 (1H, m), 1.48-1.61 (6H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 3.33-3.35 (1H, m), 3.54 (1H, dd, J=8.7, 17.4Hz), 3.77-3.82 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.73 (2H, s), 8.02 (1H, br), 8.64 (1H, br), 9.14 (1H, br).

実施例 66

1-(3,5-ジ第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(1-イミノ-5-メトキシ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩

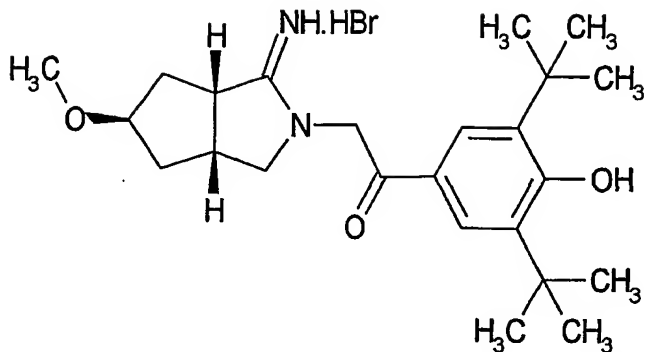


10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1.39 (18H, s), 1.76 (1H, brd, J=17.0Hz), 1.95-2.03 (2H, m), 2.13 (1H, brd, J=14.2Hz), 2.87-2.97 (1H, br), 3.15 (3H, s), 3.40-3.46 (1H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 3.83-3.87 (2H, m), 5.16-5.20 (2H, m), 7.73 (2H, s), 8.02 (1H, br), 8.61 (1H, br), 9.14 (1H, br).

実施例 67

15 1-(3,5-ジ第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(1-イミノ-5-メトキシ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-2-イル)-エタノン;臭化水素酸塩

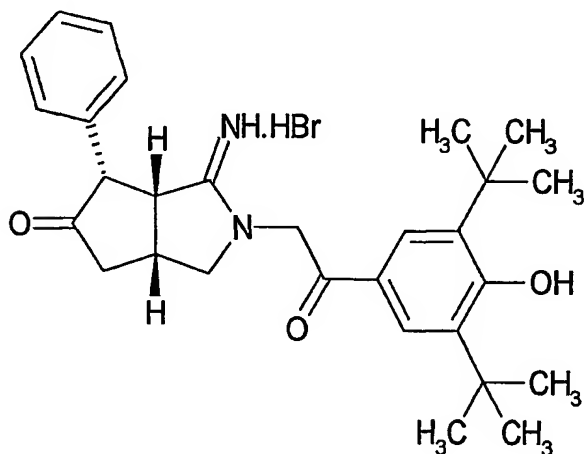


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 39 (18H, s), 1. 61-1. 69 (1H, m), 1. 90-2. 07 (2H, m), 2. 09-2. 19 (1H, m), 2. 90-2. 99 (1H, br), 3. 21 (3H, s), 3. 30-3. 38 (1H, m), 3. 61-3. 70 (1H, m), 3. 85 (1H, t, J=8. 7Hz), 3. 93 (1H, m), 5. 22 (2H, s), 7. 71 (2H, s), 8. 04 (1H, br), 8. 72 (1H, br), 9. 23 (1H, br).

実施例 68

2-[2-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1-イミノ-6-フェニル-ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-5-オン; 臭化水素酸塩

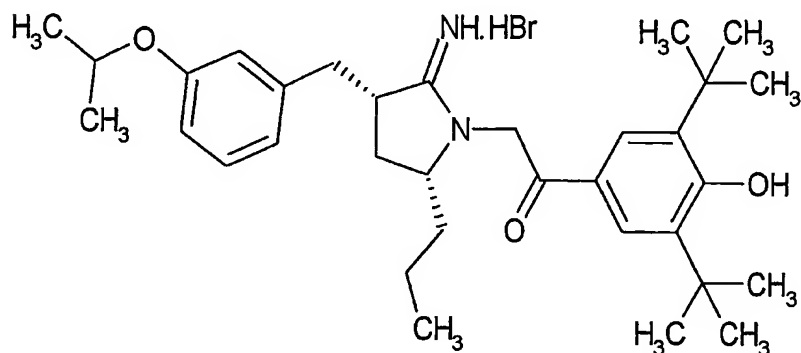


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 38 (18H, s), 1. 84-1. 93 (1H, m), 2. 55 (1H, dd, J=4. 6, 18. 4Hz), 2. 82 (1H, dd, J=9. 2, 20. 0Hz), 3. 63 (1H, dd, J=4. 5, 10. 8Hz), 3. 88 (1H, d, =6. 0Hz), 3. 95-4. 40 (2H, m), 5. 21 (2H, s), 7. 25-7. 43 (5H, m), 7. 74 (2H, s), 9. 25 (1H, br), 9. 50 (1H, br).

实施例 69

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(3-イソプロポキシ-ベンジル)-5-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩

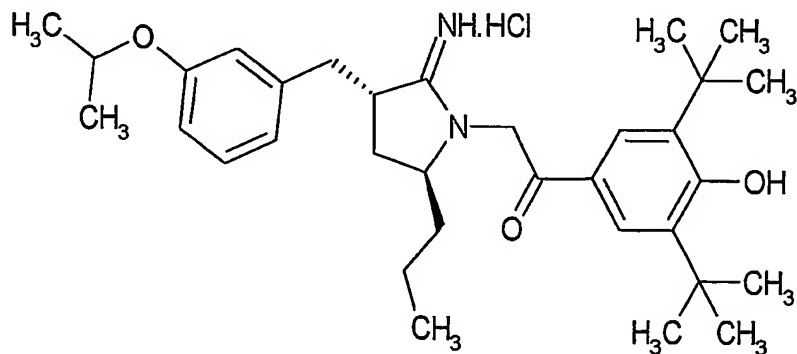


5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

0.82 (3H, t, J=7.2Hz), 1.00–1.40 (3H, m), 1.27 (6H, d, J=6Hz), 1.43 (18H, s), 1.52 (1H, m), 1.71 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.75 (1H, dd, J=10.4Hz, 13.2Hz), 3.30 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.69 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=19.2Hz), 5.26 (1H, d, J=19.2Hz), 6.82 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.25 (1H, t, J=7.6Hz), 7.78 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.89 (1H, s), 9.26 (1H, s).

实施例 70

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(3-イソプロポキシ-ベンジル)-5-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;塩酸塩

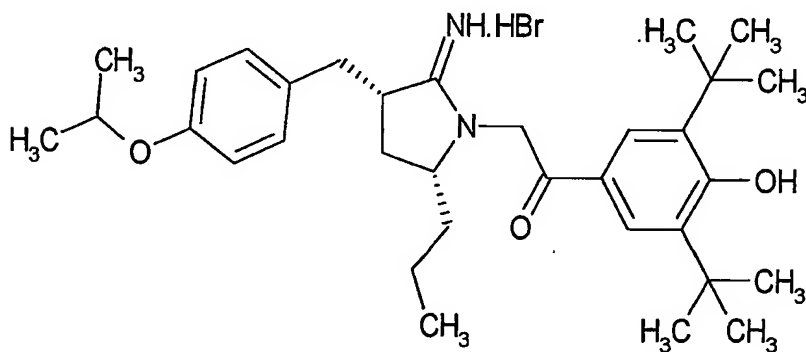


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.84 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.00-1.40 (3H, m), 1.27 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.43 (18H, s), 1.72 (1H, m), 1.79 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.73 (1H, t, $J=12.0\text{Hz}$), 3.21 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.63 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=18.8\text{Hz}$), 5.25 (1H, d, $J=18.8\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, s), 7.25 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.78 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.30 (1H, s).

実施例 71

1-(3,5-ジ第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-[2-イミノ-3-(4-イソプロポキシベンジル)-5-プロピルピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩

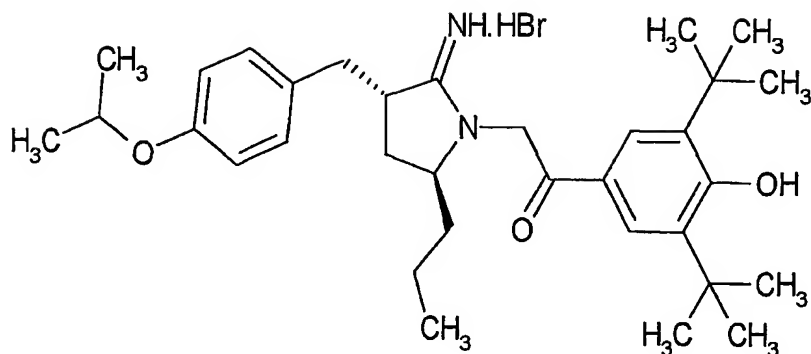


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.81 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.00-1.40 (3H, m), 1.26 (6H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.43 (18H, s), 1.51 (1H, m), 1.70 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.73 (1H, dd, $J=10.0\text{Hz}$, 13.6Hz), 3.24 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.59 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 5.26 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.78 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.26 (1H, s).

実施例 72

1-(3,5-ジ第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-[2-イミノ-3-(4-イソプロポキシベンジル)-5-プロピルピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩

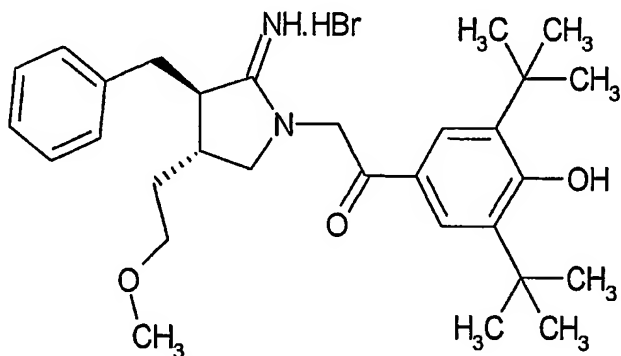


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.84 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.00–1.40 (3H, m), 1.26 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.43 (18H, s), 1.71 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.68 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}$, 13.2Hz), 3.18 (1H, dd, $J=3.6\text{Hz}$, 13.2Hz), 3.45 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.59 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=18.8\text{Hz}$), 5.23 (1H, d, $J=18.8\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78 (2H, s), 8.05 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.30 (1H, s).

実施例 73

2-[3-ベンジル-2-イミノ-4-(2-メトキシエチル)-ピロリジン-1-イル]-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



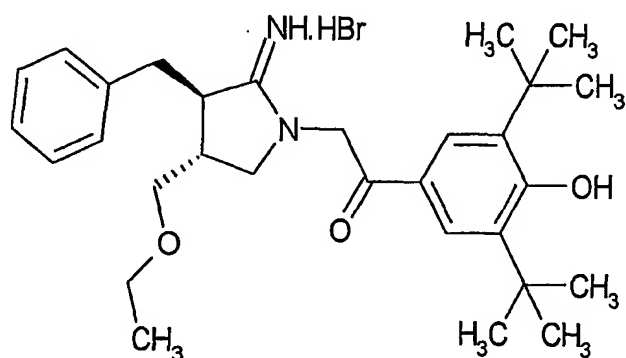
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1.43 (18H, s), 1.44–1.60 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.87 (1H, dd, $J=11.2$, 14.4Hz), 3.01 (3H, s), 3.02–3.25 (5H, m), 3.82 (1H, dd, $J=7.6$, 11.6Hz), 5.19 (2H, s), 7.25–7.40 (5H, m),

7. 75 (2H, s), 8. 06 (1H, brs), 8. 96 (1H, brs), 9. 43 (1H, brs).

実施例 74

2-(3-ベンジル-4-エトキシメチル-2-イミノ-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



5

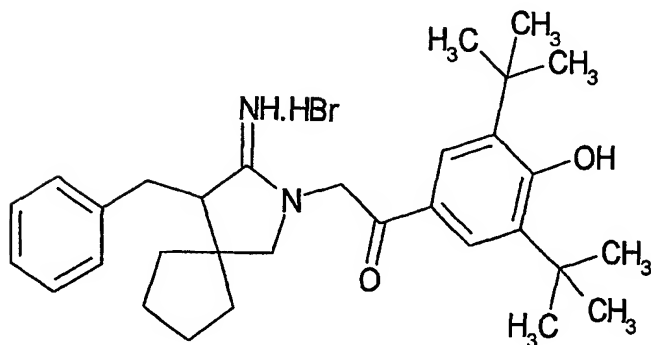
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 98 (3H, t, J=6. 8Hz), 1. 43 (18H, s), 1. 44-1. 60 (2H, m), 2. 44 (1H, m), 2. 88 (1H, dd, J=10. 4, 14. 4Hz), 3. 10-3. 40 (7H, m), 3. 76 (1H, dd, J=7. 6, 10. 8Hz), 5. 15 (1H, d, J=18. 0Hz), 5. 20 (1H, d, J=18. 0Hz), 7. 25-7. 40 (5H, m), 7. 75 (2H, s), 8. 06 (1H, brs), 8. 96 (1H, brs), 9. 42 (1H, brs).

10

実施例 75

2-(4-ベンジル-3-イミノ-2-アザ-スピロ[4.4]ノナ-2-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

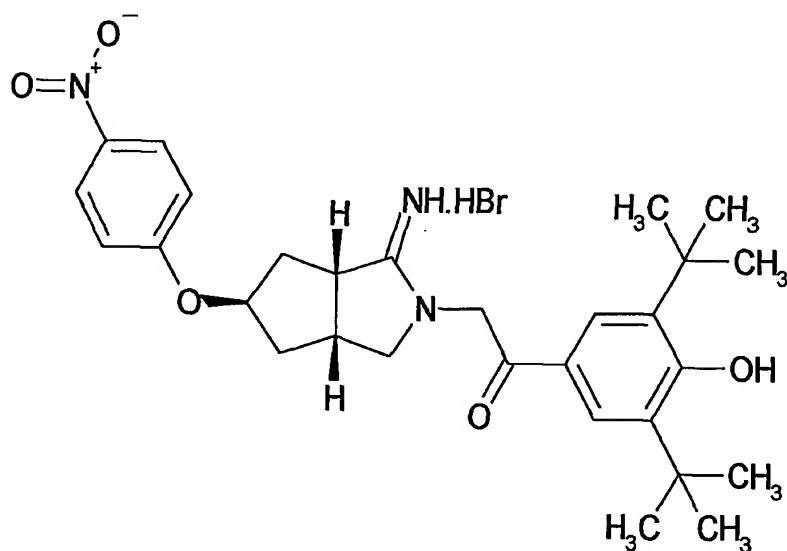


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 40 (18H, s), 1. 35-1. 55 (8H, m), 3. 03 (2H, brs), 3. 25 (2H, m), 3. 57 (1H, d, J=8. 0Hz), 5. 13 (2H, s), 7. 23 (1H, m), 7. 32 (2H, t, J=8. 0Hz), 7. 38 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 72 (2H, s).

実施例 76

5 1-(3, 5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[1-イミノ-5-(4-ニトロ-フェノキシ)-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-エタノン; 臭化水素酸塩

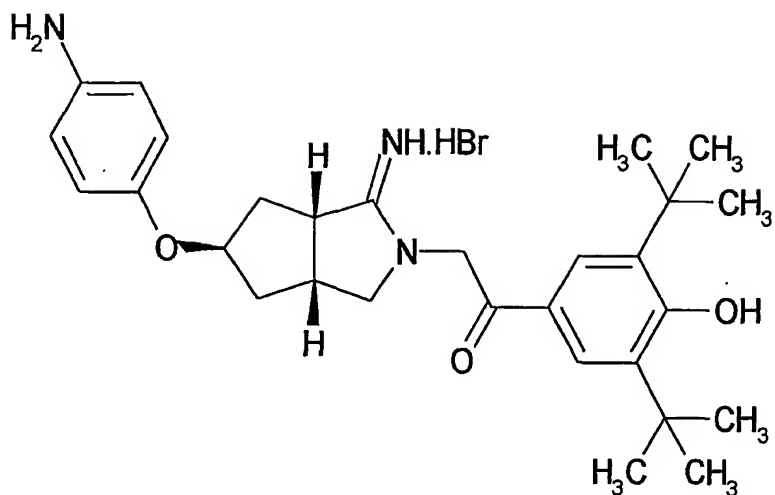


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

10 1. 39 (18H, s), 1. 91-2. 01 (1H, m), 2. 19-2. 27 (2H, m), 2. 32-2. 36 (1H, m), 3. 08-3. 14 (1H, m), 3. 43 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4Hz), 3. 42-3. 53 (2H, m), 5. 17 (2H, s), 5. 22 (1H, brs), 7. 16 (2H, d, J=12. 4Hz), 7. 73 (2H, s), 8. 05 (1H, br), 8. 22 (2H, d, J=12. 0Hz), 8. 78 (1H, brs), 9. 27 (1H, brs).

実施例 77

15 2-[5-(4-アミノ-フェノキシ)-1-イミノ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-1-(3, 5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン; 臭化水素酸塩

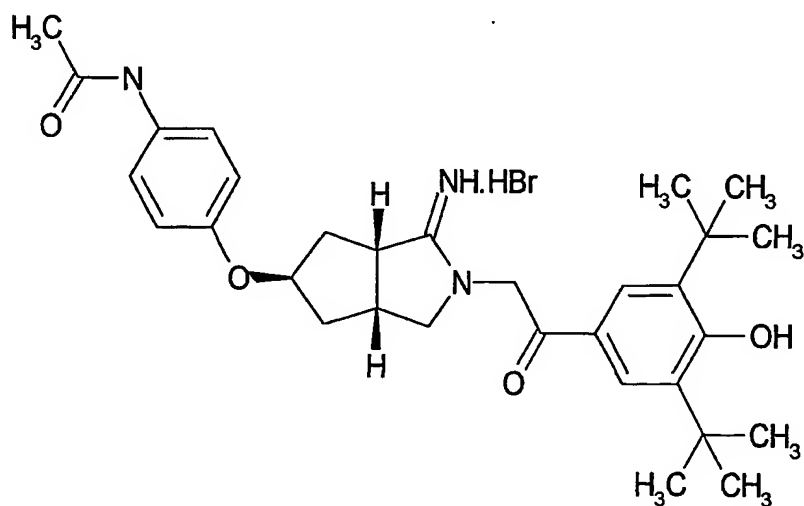


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 31 (18H, s), 1. 76-1. 84 (1H, m), 2. 01-2. 14 (2H, m), 2. 16-2. 28 (1H, m), 2. 89-3. 06 (2H, m), 3. 51-3. 58 (1H, m), 3. 65-3. 74 (1H, m), 3. 82-3. 90 (1H, m), 4. 83 (2H, s), 6. 49 (2H, d, J=8. 8Hz), 6. 66 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 14 (2H, s), 7. 40 (2H, br).

実施例 78

N-(4-{2-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1-イミノ-オクタヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-5-イルオキシ}-フェニル)-アセトアミド;臭化水素酸塩

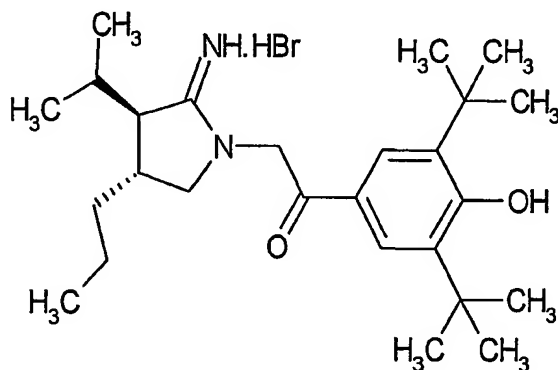


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 39 (18H, s), 1. 82-1. 91 (1H, m), 2. 09-2. 18 (2H, m), 2. 46-2. 34 (1H, m), 3. 05-3. 12 (1H, m), 3. 40 (1H, dd, J=2. 4, 12. 0Hz), 3. 77 (1H, dd, J=10. 0, 12. 4Hz), 3. 88 (1H, dd, J=6. 8, 12. 0Hz), 4. 94 (1H, br), 5. 14 (2H, s), 6. 87 (2H, d, J=12. 4Hz), 7. 46 (2H, d, J=11. 6Hz), 7. 72 (2H, s), 8. 75 (1H, br), 9. 23 (1H, br), 9. 80 (1H, br).

実施例 79

1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-3-イソプロピル-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩

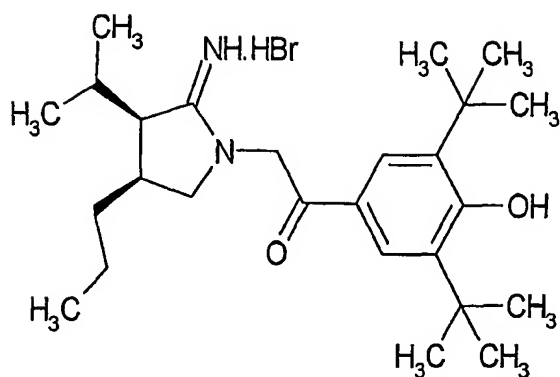


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 92 (3H, t, J=6. 8Hz), 0. 98 (3H, d, J=6. 4Hz), 1. 04 (3H, d, J=6. 4Hz), 1. 23-1. 42 (3H, m), 1. 42 (18H, s), 2. 20-2. 36 (2H, m), 2. 73 (1H, brs), 3. 30 (1H, d, J=11. 2Hz), 3. 60 (1H, m), 3. 79 (1H, dd, J=8. 0, 10. 4Hz), 5. 16 (1H, d, J=18. 4Hz), 5. 22 (1H, d, J=18. 4Hz), 7. 74 (2H, s), 8. 05 (1H, brs), 8. 80 (1H, brs), 9. 10 (1H, brs).

実施例 80

1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-3-イソプロピル-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩

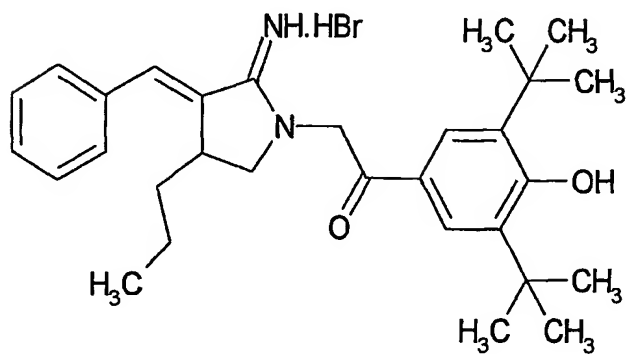


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.92 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.11 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.23-1.34 (2H, m),
 1.42 (18H, s), 1.55 (1H, m), 2.20-2.36 (2H, m), 2.17 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.96 (1H, dd,
 5 $J=3.2, 8.8\text{Hz}$), 3.44 (1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.55-3.64 (2H, m), 5.18 (1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 5.
 24 (1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 7.75 (2H, s), 8.04 (1H, brs), 8.86 (1H, brs), 8.96 (1H, brs).

実施例 81

2-(3-ベンジリデン-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第 3
 プチル-4-ヒドロキシフェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



10

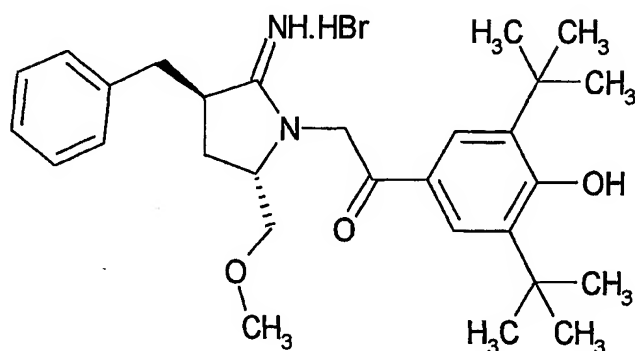
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.85 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20-1.55 (4H, m), 1.41 (18H, s), 3.49 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 3.70-
 3.80 (1H, m), 3.90 (1H, dd, $J=10.6, 6.8\text{Hz}$), 5.27 (1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J=18.0$
 Hz), 7.46 (1H, dd, $J=7.2, 7.2\text{Hz}$), 7.52 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.59 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.64 (1

H, brs), 7.75 (2H, s).

実施例 82

2-(3-ベンジル-2-イミノ-5-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



5

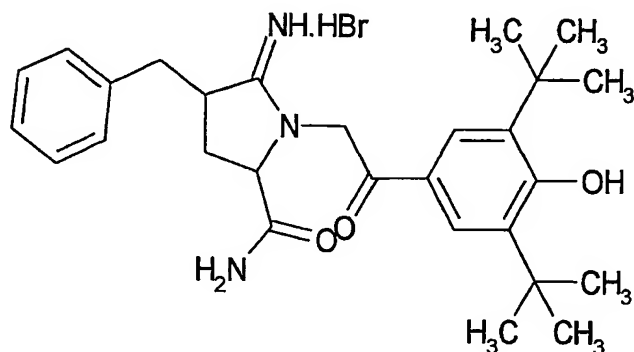
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1.43 (18H, s), 1.83 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.71 (1H, t, J=12.0Hz), 3.15 (3H, s), 3.36 (2H, m), 3.52 (2H, m), 4.04 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=17.6Hz), 5.20 (1H, d, J=17.6Hz), 7.25-7.40 (5H, m), 7.76 (2H, s), 8.05 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.40 (1H, s).

10

実施例 83

4-ベンジル-1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-イミノ-ピロリジン-2-カルボン酸 アミド;臭化水素酸塩

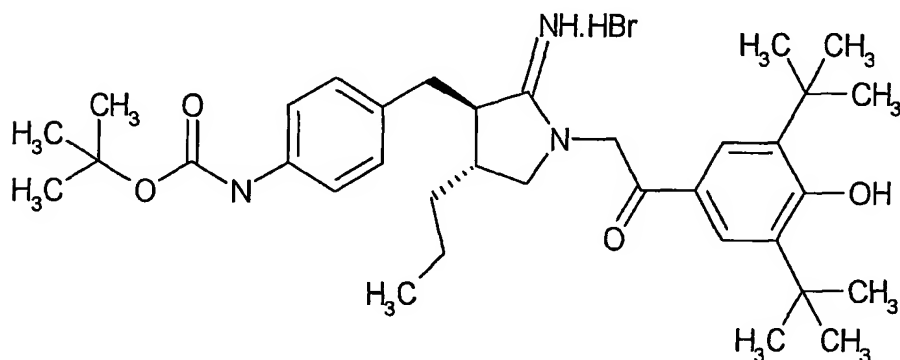


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 42 (18H, s), 1. 77 (1HX0. 5, td, J=4. 4, 13. 6Hz), 1. 96 (1HX0. 5, m), 2. 17 (1HX0. 5, m), 2. 45 (1HX0. 5, m), 2. 75 (1H, m), 3. 27 (1H, m), 3. 55 (1H, m), 4. 38 (1HX0. 5, dd, J=4. 4, 9. 2Hz), 4. 44 (1HX0. 5, dd, J=4. 8, 8. 4Hz), 4. 95 (1H, d, J=18. 8Hz), 5. 30 (1HX0. 5, d, J=18. 8Hz), 5. 32 (1HX0. 5, d, J=18. 8Hz), 7. 20-7. 40 (5H, m), 7. 46 (1HX0. 5, s), 7. 66 (1HX0. 5, s), 7. 73 (2HX0. 5, s), 7. 74 (2HX0. 5, s), 8. 06 (1H, s), 9. 17 (1HX0. 5, s), 9. 19 (1HX0. 5, s), 9. 60 (1HX0. 5, s), 9. 62 (1HX0. 5, s).

実施例 84

10 (4-{1-[2-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イルメチル}-フェニル)-カルバミン酸 第 3 ブチル エステル; 臭化水素酸塩



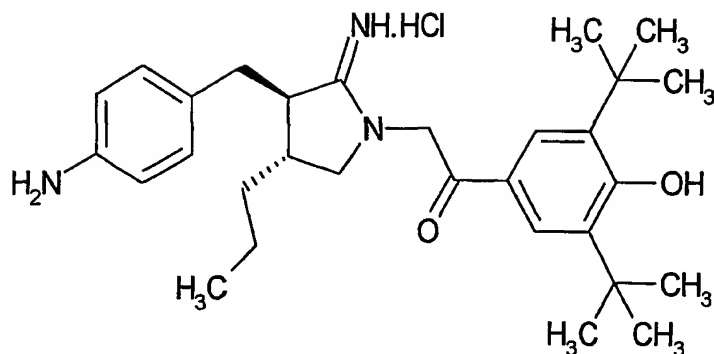
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 67 (3H, t, J=6. 8Hz), 1. 12-1. 50 (4H, m), 1. 40 (18H, s), 1. 46 (9H, s), 2. 06-2. 14 (1H, m), 2. 72-2. 82 (1H, m), 2. 97-3. 11 (2H, m), 3. 18-3. 26 (1H, m), 3. 71-3. 84 (1H, m), 5. 14 (2H, s), 7. 18 (2H, d, J=8. 2Hz), 7. 41 (2H, d, J=8. 2Hz), 7. 71 (2H, s), 9. 35 (2H, s).

MS: m/e (ESI) 578. 3 (MH⁺)

実施例 85

2-[3-(4-アミノ-ベンジル)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-1-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン; 2 塩酸塩



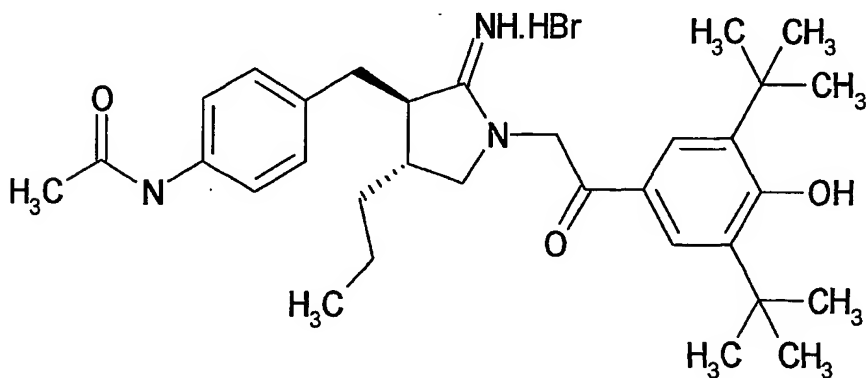
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.64 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.85-1.30 (4H, m), 1.40 (18H, s), 2.04-2.13 (1H, m), 2.85 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$, $J=12.8\text{Hz}$), 3.06-3.12 (1H, m), 3.18-3.28 (2H, m), 3.83 (1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, $J=10.6\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 7.29 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.73 (2H, s), 8.05 (1H, s), 9.73 (1H, s).

MS: m/e (ESI) 478.2 (MH^+)

実施例 86

10 N-(4-{1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イルメチル}-フェニル)-アセトアミド;臭化水素酸塩



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

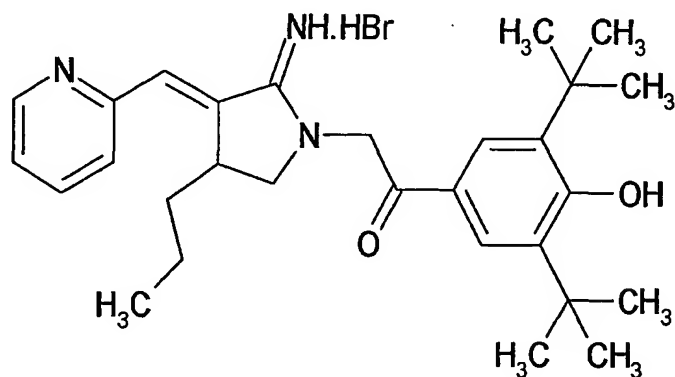
0.65 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.90-1.30 (4H, m), 1.40 (18H, s), 2.02 (3H, s), 2.06-2.16 (1H, m)

), 2.74-2.82 (1H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.20-3.26 (1H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.23 (2H, d, J=8.6Hz), 7.54 (2H, d, J=8.6Hz), 7.72 (2H, s).

MS: m/e (ESI) 520.3 (MH⁺)

実施例 87

- 5 1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-4-プロピル-3-ピロリジン-2-イルメチレン-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



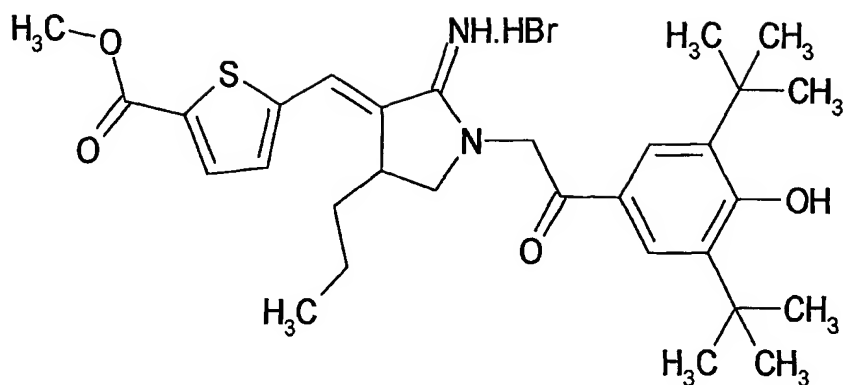
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

- 0.89 (3H, t, J=6.0Hz), 1.34-1.40 (5H, m), 1.40 (18H, s), 3.50 (2H, d, J=10.0Hz), 5.30 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60 (1H, s), 7.71 (2H, s), 7.92 (1H, t, J=8.0Hz), 8.73 (1H, d, J=8.0Hz).

MS: m/e (ESI) 462.2 (MH⁺)

実施例 88

- 15 5-{1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イリデンメチル}-チオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル;臭化水素酸塩



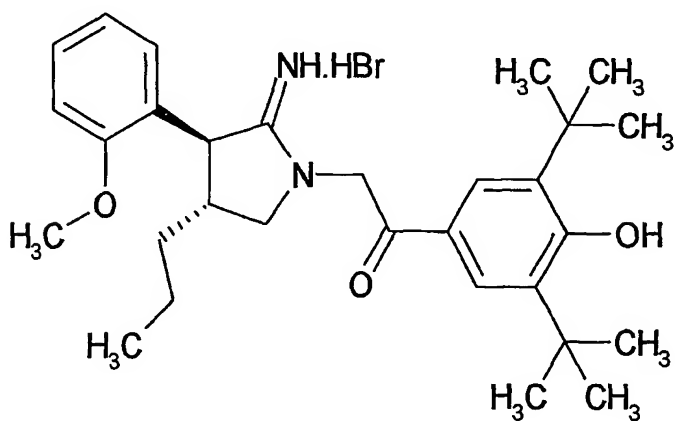
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.93 (3H, t, J=6.0Hz), 1.35-1.60 (5H, m), 1.40 (18H, s), 3.54 (2H, d, J=10.0Hz), 3.85 (3H, s), 5.28 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=4.5Hz), 7.73 (2H, s), 7.86 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=4.5Hz).

5

実施例 89

1-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-[(3S,4S)-2-イミノ-3-(2-メトキシフェニル)-4-プロピルピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



10

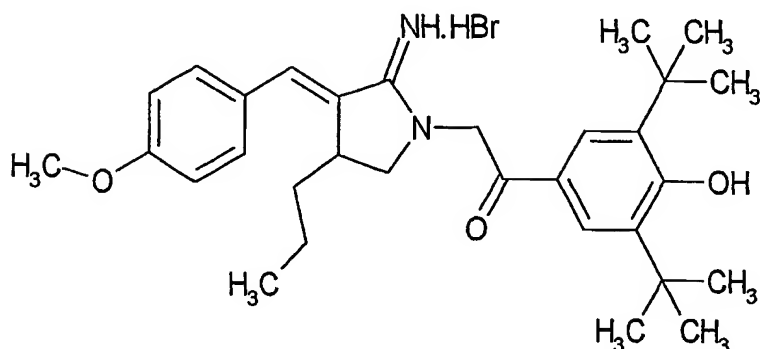
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.84 (3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.32 (2H, m), 1.44 (18H, s), 1.40-1.56 (2H, m), 2.42 (1H, m), 3.41 (1H, dd, J=6.4, 10.8Hz), 3.86 (3H, s), 3.86 (1H, m), 4.24 (1H, d, J=7.2Hz), 5.28 (2H, s), 7.03 (1H, t, J=7.6Hz), 7.10 (1H, d, J=7.6Hz), 7.37 (1H, d, J=7.6Hz), 7.78 (2H,

s), 8.06 (1H, brs), 8.83 (1H, brs), 8.87 (1H, brs).

実施例 90

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(4-メトキシ-ベンジリデン)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



5

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

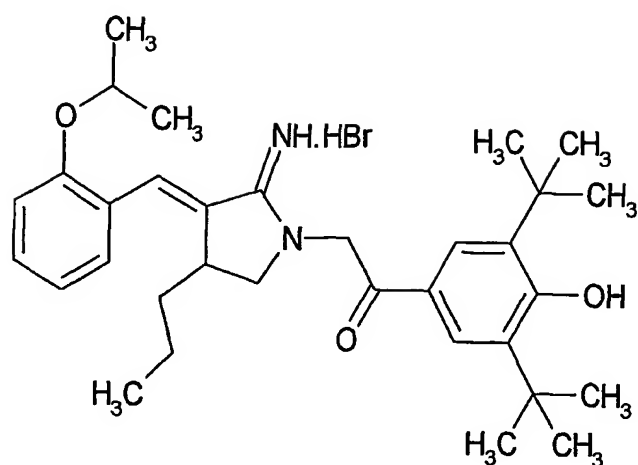
0.86 (3H, t, J=7.2Hz), 1.10-1.50 (4H, m), 1.29 (18H, s), 3.30-3.38 (1H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.88 (1H, d, J=17.2Hz), 4.95 (1H, d, J=17.2Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz), 7.34 (2H, br), 7.51 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz).

10

MS: m/e (ESI) 491.2 (MH⁺)

実施例 91

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(2-イソプロポキシ-ベンジリデン)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



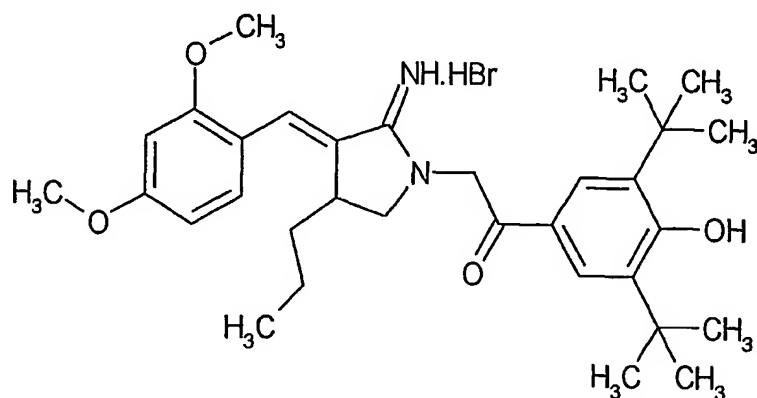
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.74 (3H, t, J=7.2Hz), 1.10-1.50 (4H, m), 1.30 (6H, t, J=6.0Hz), 1.41 (18H, s), 3.42 (1H, dd, J=2.0Hz, J=11.2Hz), 3.58-3.69 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J=7.6Hz, J=11.2Hz), 4.66-4.76 (1H, m), 5.28 (1H, d, J=18.4Hz), 5.34 (1H, d, J=18.4Hz), 7.01 (1H, t, J=7.2Hz), 7.14 (1H, d, J=8.0Hz), 7.36-7.44 (1H, m), 7.54 (1H, d, J=6.8Hz), 7.76 (3H, s), 8.71 (1H, br), 9.34 (1H, br).

MS: m/e (ESI) 519.2 (MH⁺)

実施例 92

10 1-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-[3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノ-4-プロピルピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩

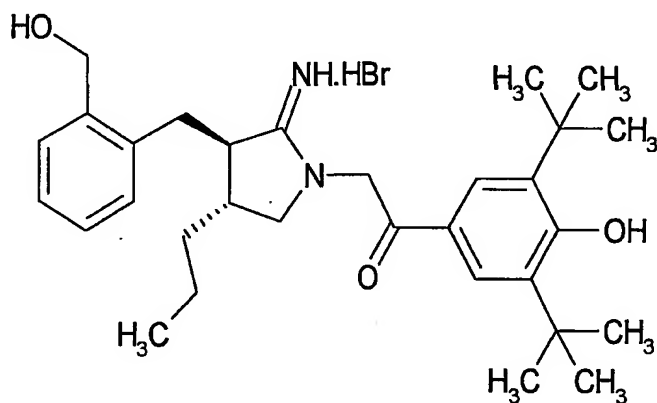


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.82 (3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.40 (4H, m), 1.41 (18H, s), 3.42 (1H, d, J=10.4Hz), 3.80-3.85 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.23 (1H, d, J=18.0Hz), 5.29 (1H, d, J=18.0Hz), 6.66 (1H, d, J=8.8Hz), 6.67 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=8.8Hz), 7.70 (1H, s), 7.74 (2H, s), 8.54-8.65 (1H, brs), 9.15-9.22 (1H, brs).

5 実施例 93

1-(3,5-ジ第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[3-(2-ヒドロキシメチル-ベンジル)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩

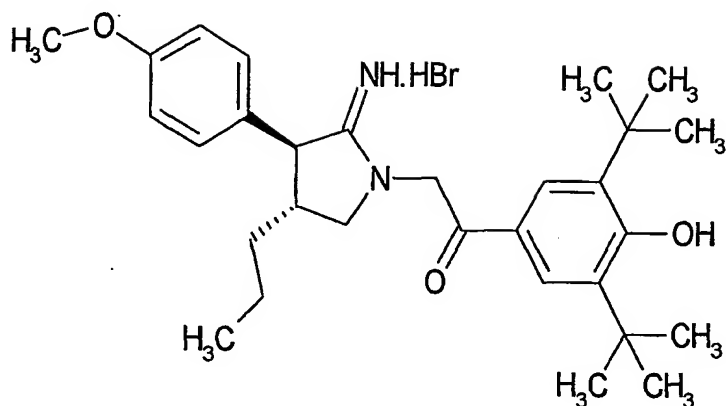


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

10 0.58 (3H, t, J=7.6Hz), 0.80-1.35 (4H, m), 1.41 (18H, s), 2.10-2.20 (1H, m), 2.80 (1H, d, J=12.8, 12.8Hz), 3.10-3.40 (3H, m), 3.90 (1H, dd, J=10.0, 7.2Hz), 4.58 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.10-5.22 (1H, m), 7.20-7.32 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J=4.8, 4.0Hz), 7.73 (2H, s), 8.90-9.00 (1H, brs), 9.25-9.35 (1H, brs).

実施例 94

15 1-(3,5-ジ第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[(3S,4S)-2-イミノ-3-(4-メトキシ-フェニル)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩

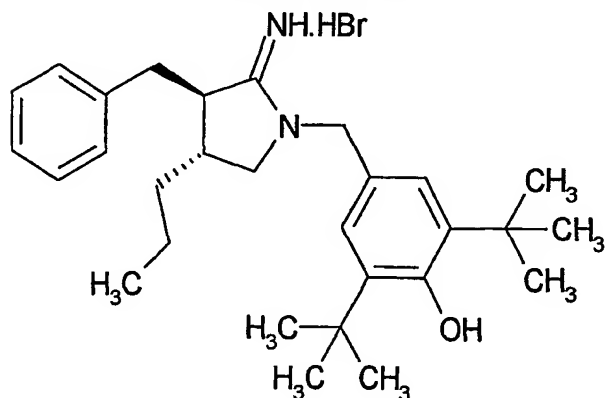


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.83 (3H, t, J=7.6Hz), 1.15-1.30 (2H, m), 1.43 (18H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 2.40 (1H, m),
 3.43 (1H, dd, J=8.8, 10.4Hz), 3.78 (3H, s), 3.88 (1H, dd, J=8.4, 10.4Hz), 4.08 (1H, d,
 5 J=7.2Hz), 5.27 (2H, s), 7.02 (2H, d, J=8.4Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4Hz), 7.77 (2H, s), 8.
 07 (1H, brs), 8.73 (1H, brs), 8.92 (1H, brs).

実施例 95

4-(3-ベンジル-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イルメチル)-2,6-ジ第 3 ブ
チルフェノール;臭化水素酸塩



10

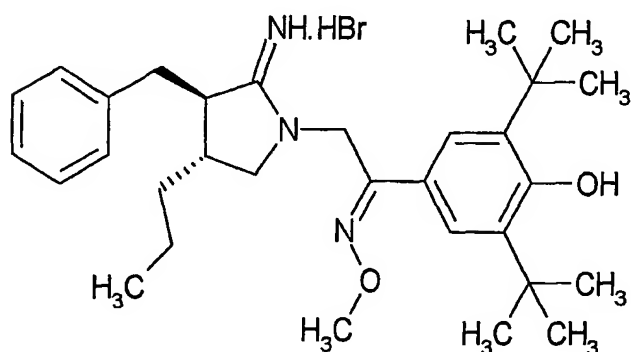
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.62 (3H, t, J=7.2Hz), 0.95 (2H, m), 1.11 (2H, m), 1.37 (18H, s), 2.06 (1H, m), 2.84 (1H,
 dd, J=8.8Hz, 13.2Hz), 3.05-3.16 (3H, m), 3.55 (1H, dd, J=7.6Hz, 11.2Hz), 4.52 (1H, d,
 J=19.2Hz), 4.55 (1H, d, J=19.2Hz), 6.98 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.20-7.35 (5H, m), 9.28

(1H, s), 9.46 (1H, s).

実施例 96

2-(3-ベンジル-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン O-メチル-オキシム;臭化水素酸塩



5

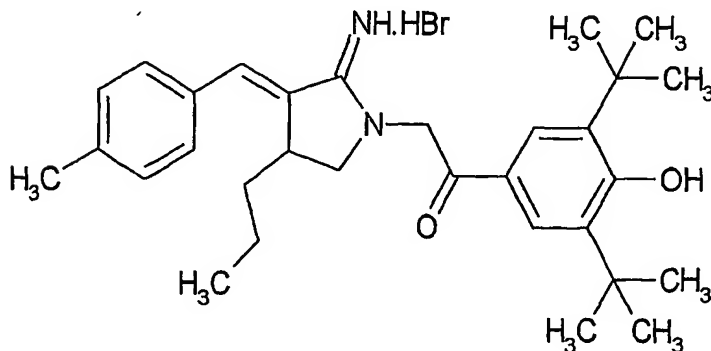
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.43 (3H, t, J=6.8Hz), 0.55-0.80 (4H, m), 1.38 (18H, s), 1.81 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.99 (1H, dd, J=3.6, 12.8Hz), 3.28 (1H, m), 3.55 (1H, dd, J=7.2, 10.8Hz), 3.94 (3H, s), 4.71 (1H, d, J=16.4Hz), 4.83 (1H, d, J=16.4Hz), 7.15-7.35 (7H, m), 7.41 (1H, s), 9.34 (1H, s), 9.69 (1H, s).

10

実施例 97

1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(4-メチル-ベンジリデン)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



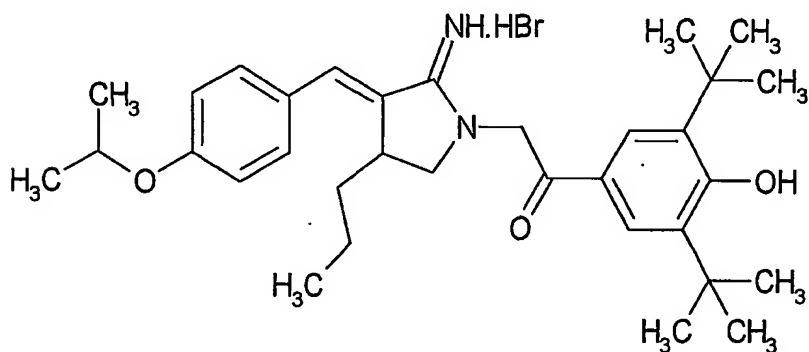
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.86 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20–1.60 (4H, m), 1.41 (18H, s), 2.36 (3H, s), 3.49 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 3.68–3.76 (1H, m), 3.89 (1H, dd, $J=6.8\text{Hz}$, $J=10.6\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.21 (1H, s).

MS: m/e (ESI) 475.3 (MH $^+$)

実施例 98

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(4-イソプロポキシ-ベンジリデン)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

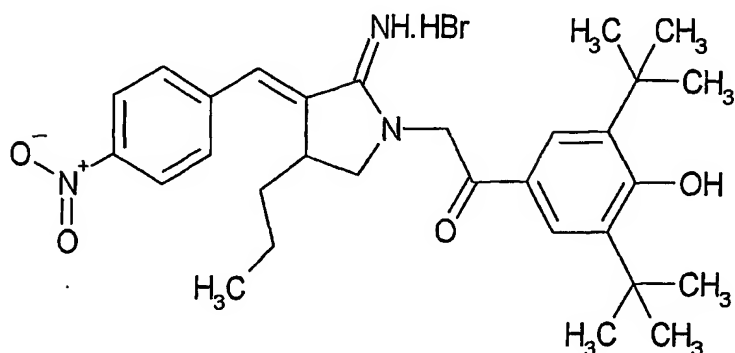
0.88 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20–1.60 (4H, m), 1.27 (3H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 1.29 (3H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 1.41 (18H, s), 3.48 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 3.63–3.70 (1H, m), 3.87 (1H, dd, $J=6.8\text{Hz}$, $J=10.8\text{Hz}$), 4.67–4.76 (1H, m), 5.26 (1H, d, $J=18.6\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=18.6\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.15 (1H, s).

MS: m/e (ESI) 519.4 (MH $^+$)

実施例 99

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(4-ニトロ-ベン

ジリデン)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩

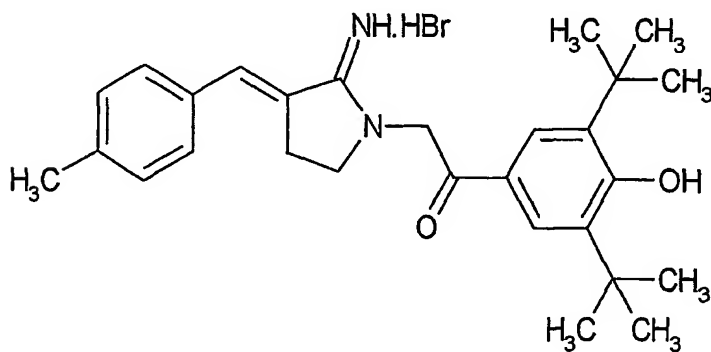


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.83 (3H, t, J=7.2Hz), 1.00-1.50 (4H, m), 1.40 (18H, s), 3.52 (1H, d, J=11.2Hz), 3.75-
 5 3.83 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J=11.2, 6.8Hz), 5.20-5.35 (2H, m), 7.71 (2H, s), 7.74 (1H, s),
 7.83 (2H, d, J=8.8Hz), 8.34 (2H, d, J=8.8Hz).

実施例 100

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-[2-イミノ-3-(4-メチル-ベンジリデン)-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



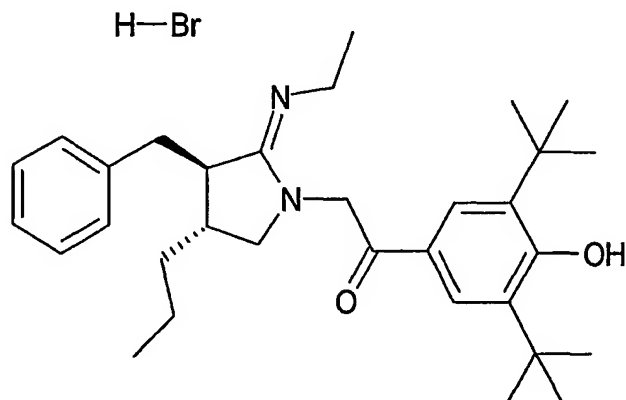
10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1.41 (18H, s), 2.36 (3H, s), 3.18-3.28 (2H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 5.29 (2H, s), 7.33 (2
 H, d, J=8.0Hz), 7.43 (2H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H, s), 7.73 (2H, s).

実施例 101

2-(3-ベンジル-2-エチルイミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

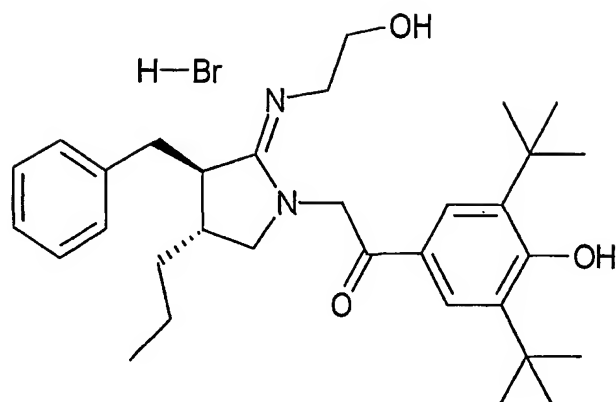


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

- 5 0.67 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.96–1.25 (2H, m), 1.16 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.30 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 1.43 (18H, s), 2.09 (1H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 13.2Hz), 2.82 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}$, 13.6Hz), 3.09 (1H, dd, $J=3.6\text{Hz}$, 13.6Hz), 3.25 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.43 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.93 (1H, dd, $J=6.8\text{Hz}$, 11.2Hz), 5.16 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 7.25–7.45 (5H, m), 7.76 (2H, s), 8.08 (1H, s), 8.94 (1H, s).

10 実施例 102

2-[3-ベンジル-2-(2-ヒドロキシ-エチルイミノ)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-1-(3,5-ジ第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

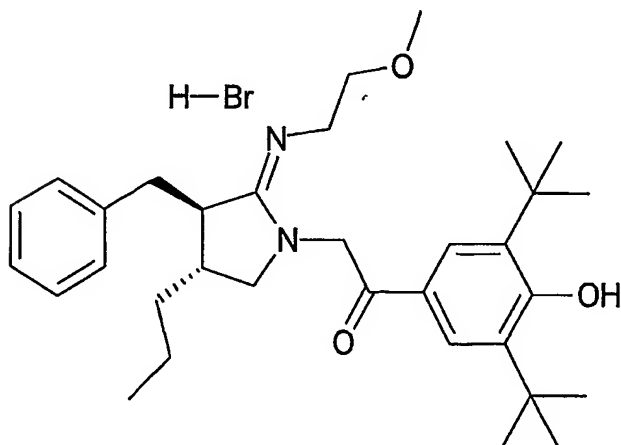


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

0.64 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.96–1.22 (2H, m), 1.31 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 1.43 (18H, s), 2.09 (1H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 13.2Hz), 2.81 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 13.6Hz), 3.14 (1H, dd, $J=3.6\text{Hz}$, 13.6Hz), 3.27 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.35–3.60 (5H, m), 3.97 (1H, dd, $J=6.8\text{Hz}$, 10.8Hz), 5.02 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 5.20 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 5.27 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 7.25–7.45 (5H, m), 7.77 (2H, s), 8.08 (1H, s), 9.04 (1H, s).

実施例 103

2-[3-ベンジル-2-(2-メトキシエチルイミノ)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

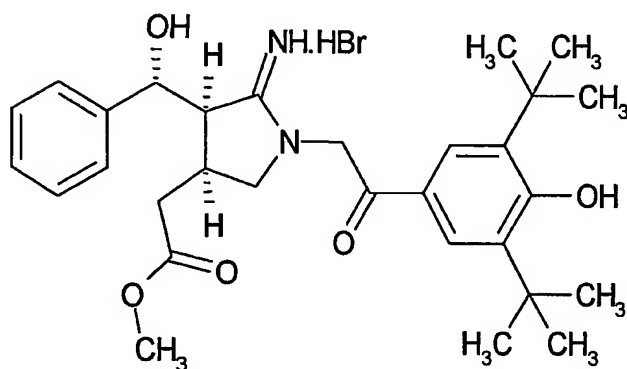


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.66 (3H, t, J=7.2Hz), 0.96-1.06 (1H, m), 1.10-1.23 (1H, m), 1.31 (2H, q, J=7.2Hz), 1.43 (18H, s), 2.09 (1H, m), 2.82 (1H, dd, J=10.4Hz, 13.6Hz), 3.14 (1H, dd, J=4.0Hz, 13.6Hz), 3.27 (1H, d, J=10.8Hz), 3.28 (3H, s), 3.35-3.65 (5H, m), 3.96 (1H, dd, J=6.8Hz, 10.8Hz), 5.20 (1H, d, J=18.4Hz), 5.26 (1H, d, J=18.4Hz), 7.25-7.45 (5H, m), 7.77 (2H, s), 8.08 (1H, s), 9.14 (1H, s).

実施例 104

[1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-4-(ヒドロキシ-フェニル-メチル)-5-イミノ-ピロリジン-3-イル]-酢酸 メチルエステル;
臭化水素酸塩



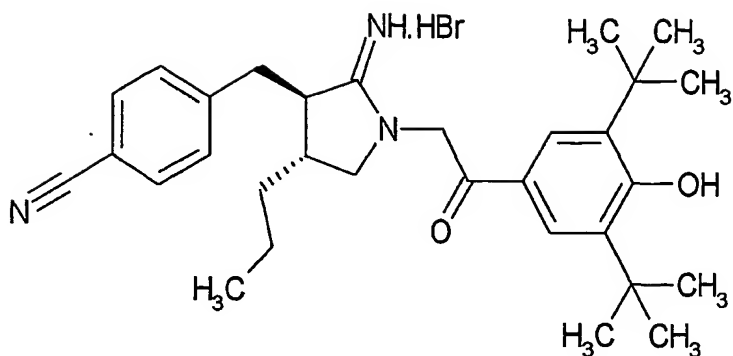
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1.46 (18H, s), 2.32 (1H, dd, J=18, 9Hz), 2.36 (1H, dd, J=18, 10Hz), 2.90 (1H, t, J=8Hz), 3.04 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J=10, 8Hz), 3.45 (3H, s), 3.77 (1H, dd, J=10, 9Hz), 5.01 (1H, d, J=9Hz), 5.34 (1H, d, J=18Hz), 5.76 (1H, d, J=18Hz), 5.85 (1H, s), 7.27-7.43 (5H, m), 7.87 (2H, s), 8.75 (1H, s), 9.80 (1H, s).

MS:m/e (ESI) 509.4 (MH⁺)

実施例 105

4-{1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イルメチル}-ベンゾニトリル;臭化水素酸塩

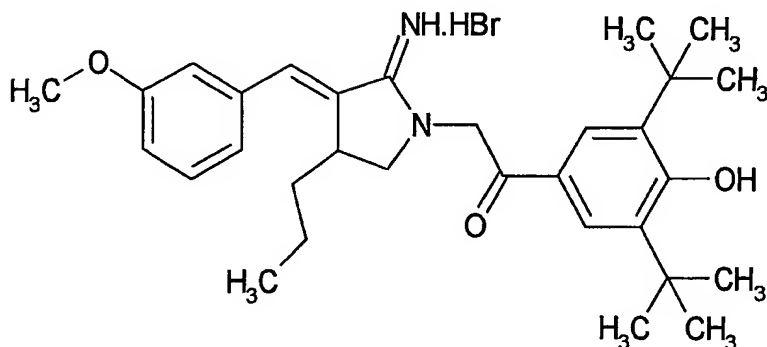


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.63 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.80-1.30 (4H, m), 1.38 (18H, s), 2.05-2.16 (1H, m), 2.96 (1H, d, J=12.8, 10.0 Hz), 3.07-3.12 (1H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.83 (1H, dd, J=10.0, 7.2 Hz), 5.09 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (2H, s), 7.84 (2H, d, J=8.4 Hz).

実施例 106

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(3-メトキシベンジリデン)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩

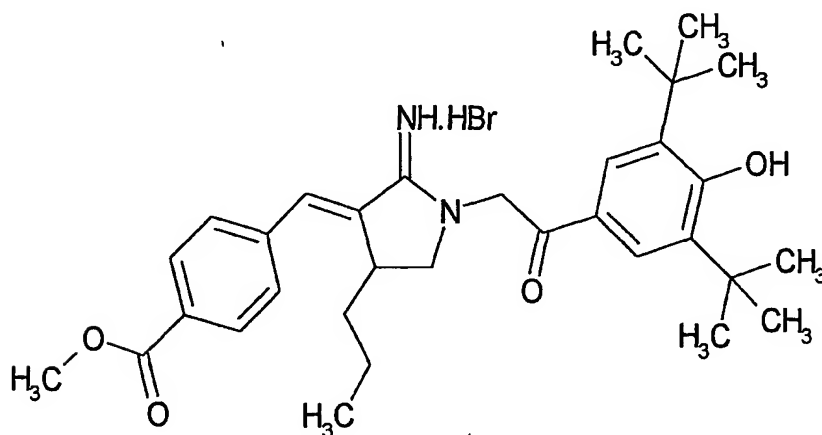


10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.85 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.20-1.58 (4H, m), 1.41 (18H, s), 3.49 (1H, d, J=11.2 Hz), 3.70-3.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (1H, dd, J=11.2, 7.2 Hz), 5.25 (1H, d, J=18.4 Hz), 5.32 (1H, d, J=18.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.09 (1H, brs), 7.16 (1H, dd, J=8.6, 1.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.6, 8.6 Hz), 7.59 (1H, s), 7.72 (2H, s).

実施例 107

4-{3-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2-イ
ミノ-5-プロピル-シクロペンチリデンメチル}-安息香酸 メチルエステル;臭化水
素酸塩



5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

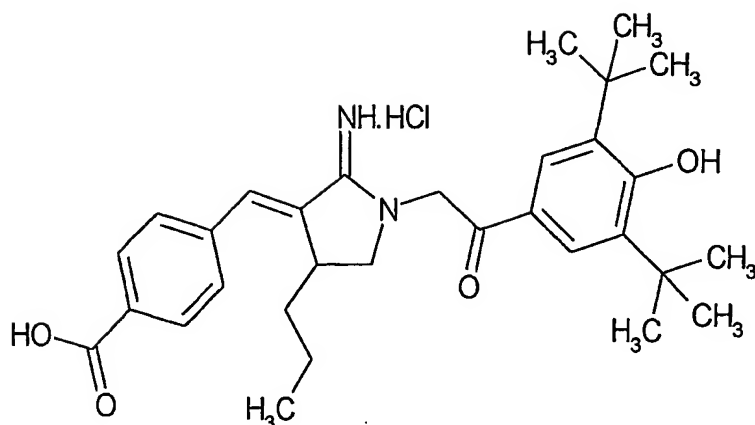
0.83 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20-1.50 (4H, m), 1.41 (18H, s), 3.51 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 3.75-3.84 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.92 (1H, dd, $J=6.8\text{Hz}$, $J=10.6\text{Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 5.37 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.76 (2H, s), 8.07 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.35 (1H, s).

10

MS: m/e (ESI) 519.4 (MH $^+$)

実施例 108

4-{1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2-イ
ミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イリデンメチル}-安息香酸;塩酸塩



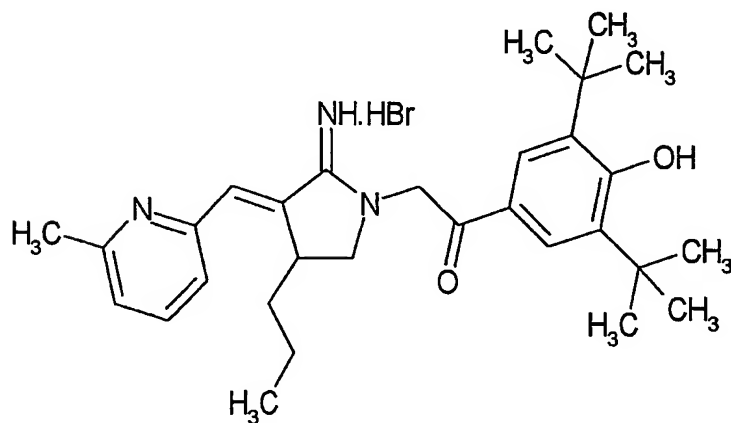
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.83 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.22-1.53 (4H, m), 1.41 (18H, s), 3.50 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 3.74-3.83 (1H, m), 3.91 (1H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, $J=10.6\text{Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=18.6\text{Hz}$), 5.38 (1H, d, $J=18.6\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.75 (2H, s), 7.79 (1H, s), 8.04 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS: m/e (ESI) 505.4 (MH^+)

実施例 109

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-[2-イミノ-3-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチレン)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

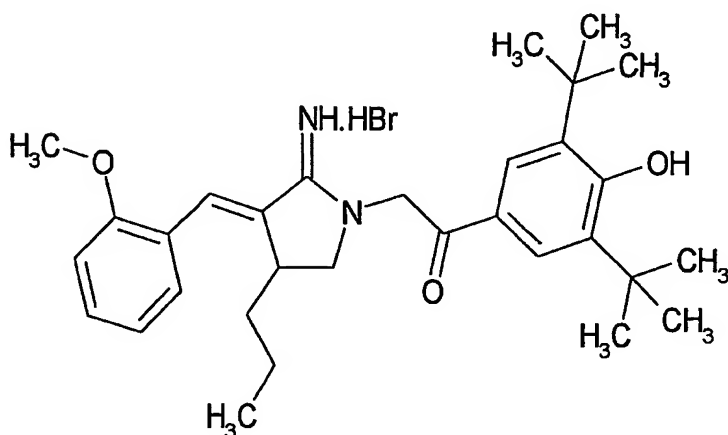
0.90 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20-1.80 (4H, m), 1.41 (18H, s), 2.53 (3H, s), 3.51 (1H, d, $J=10$

. 8Hz), 3. 88 (1H, dd, J=6. 4Hz, J=10. 8Hz), 4. 04-4. 12 (1H, m), 5. 29 (1H, d, J=18. 4Hz), 5. 36 (1H, d, J=18. 4Hz), 7. 30 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 33 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 60 (1H, d, J=1. 6 Hz), 7. 75 (2H, s), 7. 81 (1H, t, J=7. 8Hz), 8. 85 (1H, s), 9. 30 (1H, s).

MS:m/e (ESI) 476. 3 (MH⁺)

5 実施例 110

1-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(2-メトキシ-ベンジリデン)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩

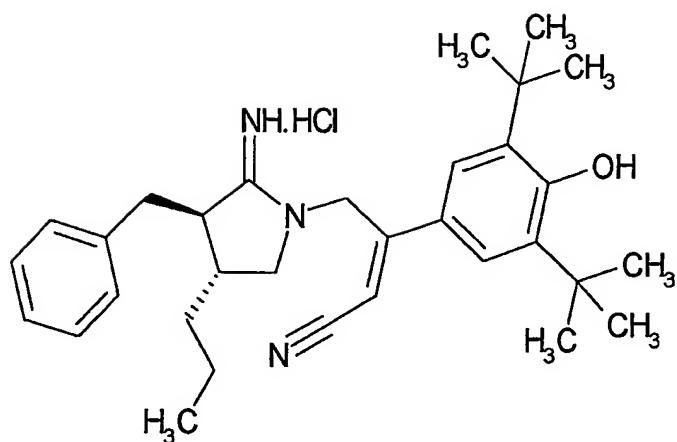


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

10 0. 76 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 15-1. 48 (4H, m), 1. 41 (18H, s), 3. 40-3. 45 (2H, m), 3. 80-3. 90 (1H, m), 3. 87 (3H, s), 5. 23 (1H, d, J=18. 4Hz), 5. 29 (1H, d, J=18. 4Hz), 7. 05 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0Hz), 7. 14 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 45 (1H, dd, J=8. 4, 8. 0Hz), 7. 56 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 72 (2H, s), 7. 77 (1H, s).

実施例 111

15 4-(3-ベンジル-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-3-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-プト-2-エンニトリル;塩酸塩

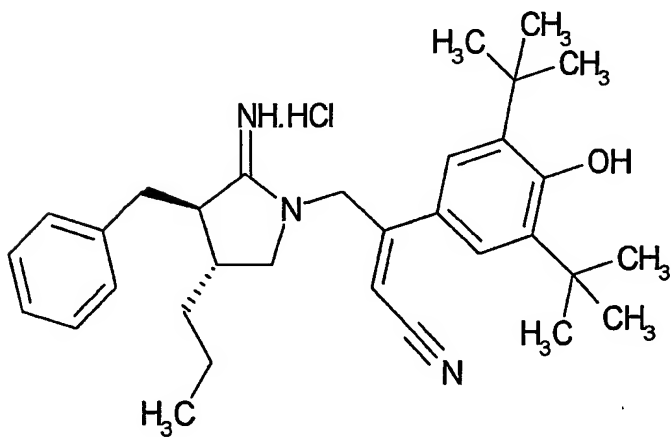


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.39 (3H, t, J=6.8Hz), 0.45-0.70 (2H, m), 1.30-1.50 (20H, m), 1.81 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.80 (2H, m), 3.00 (1H, m), 3.57 (1H, m), 4.71 (1H, d, J=16.4Hz), 5.27 (1H, d, J=16.4Hz), 6.22 (1H, s), 7.15-7.35 (7H, m), 7.59 (1H, s), 9.77 (1H, s), 9.93 (1H, s).

実施例 112

4-(3-ベンジル-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-3-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-ブト-2-エンニトリル;塩酸塩



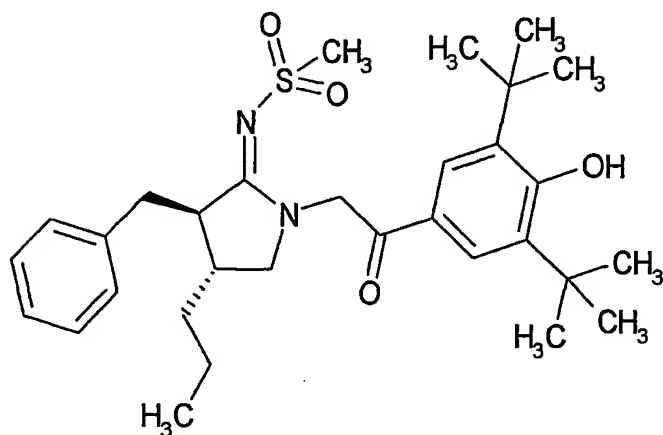
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.49 (3H, t, J=6.8Hz), 0.50-0.85 (4H, m), 1.40 (18H, s), 1.93 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.60 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=17.6Hz), 4.91 (1H, d, J=17.6Hz), 5.73 (1H, s), 7.

20-7. 40 (7H, m), 7. 59 (1H, s), 9. 55 (1H, s), 9. 81 (1H, s).

実施例 113

N-{3-ベンジル-1-[2-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-4-プロピル-ピロリジン-2-イリデン}-メタン sulfon アミド



5

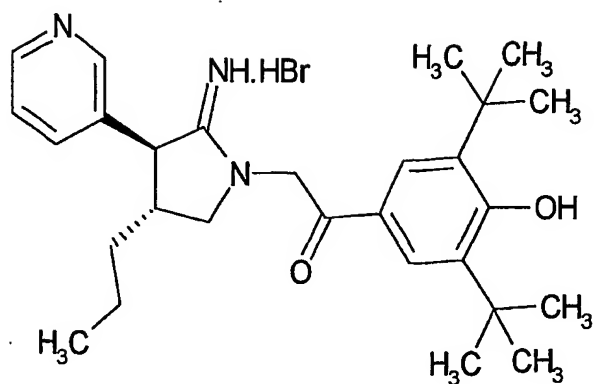
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 61 (3H, t, J=7. 2Hz), 0. 88-1. 30 (4H, m), 1. 42 (18H, s), 2. 03 (1H, q, J=7. 2Hz), 2. 64 (1H, dd, J=11. 2Hz, 12. 8Hz), 3. 08 (1H, d, J=11. 2Hz), 3. 35 (1H, m), 3. 48 (d, J=11. 2Hz), 3. 75 (1H, dd, J=7. 2Hz, 11. 2Hz), 4. 91 (1H, d, J=17. 6Hz), 4. 96 (1H, d, J=17. 6Hz), 7. 20-7. 35 (5H, m), 7. 77 (2H, s), 7. 98 (1H, s).

10

実施例 114

1-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-4-プロピル-3-ピロリジン-3-イル-ピロリジン-1-イル)-エタノン; 臭化水素酸塩



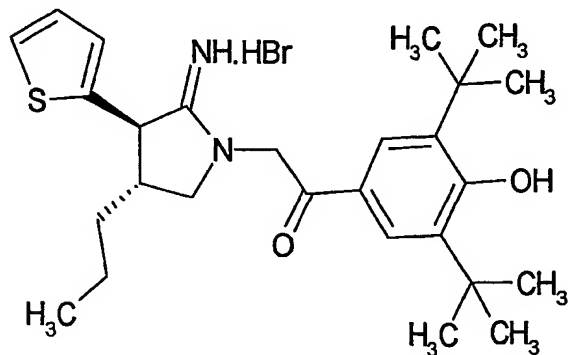
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.90 (3H, s), 1.29-1.38 (2H, m), 11.47 (18H, s), 1.59-1.66 (2H, m), 2.63 (1H, hex, $J=8\text{Hz}$), 3.62 (1H, dd, $J=11, 8\text{Hz}$), 4.01 (1H, dd, $J=11, 8\text{Hz}$), 4.30 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.25 (2H, s), 7.57 (1H, ddd, $J=8, 5, 1\text{Hz}$), 7.91 (2H, s), 8.00 (1H, dt, $J=8, 1\text{Hz}$), 8.59 (1H, dd, $J=5, 1\text{Hz}$), 8.66 (1H, br. d, $J=1\text{Hz}$).

MS: m/e (ESI) 450.3 (MH $^+$)

実施例 115

10 1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-4-プロピル-3-チオフエン-2-イル-ピロリジン-1-イル)-エタノン; 臭化水素酸塩



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

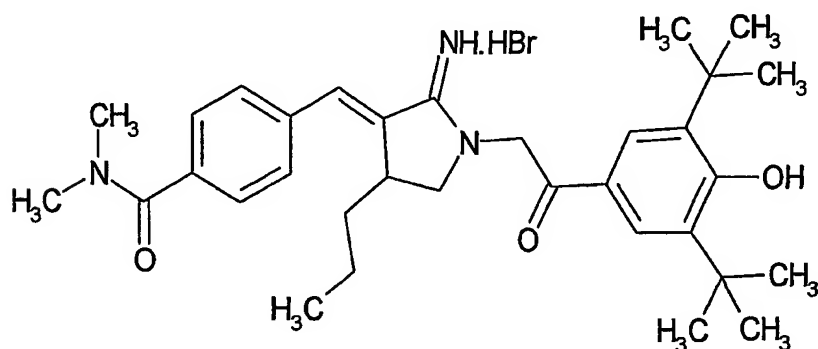
0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.23-1.35 (3H, m), 1.47 (18H, s), 1.62-1.73 (1H, m), 2.75-2.84 (1H, m), 3.64 (1H, t, $J=10\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=10, 8\text{Hz}$), 4.37 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.56 (1H, d,

J=19Hz), 5.86 (1H, s), 6.06 (1H, d, J=19Hz), 6.35 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=10, 8Hz), 7.18 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.39 (1H, dd, J=5, 2Hz), 7.92 (2H, s), 10.83 (1H, s).

MS:m/e (ESI) 455.3 (MH⁺)

実施例 116

- 5 4-{1-[2-(3,5-ジ第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イリデンメチル}-N,N-ジメチル-ベンズアミド; 臭化水素酸塩



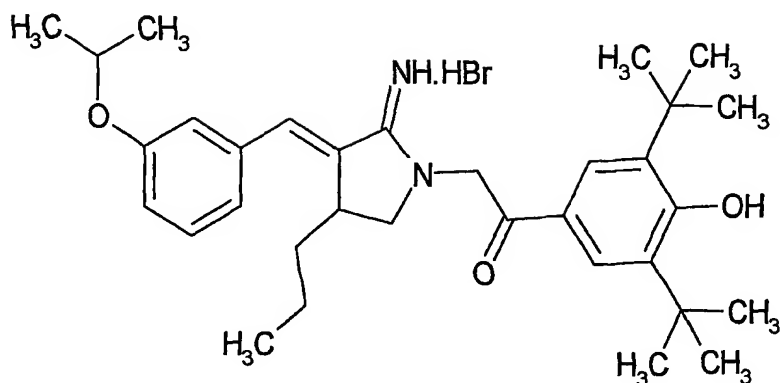
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

- 10 0.85 (3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.53 (4H, m), 1.41 (18H, s), 2.91 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.50 (1H, d, J=10.4Hz), 3.72-3.79 (1H, m), 3.91 (1H, dd, J=7.2Hz, J=10.4Hz), 5.28 (1H, d, J=18.2Hz), 5.35 (1H, d, J=18.2Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz), 7.63 (2H, d, J=8.4Hz), 7.65 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.08 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.28 (1H, s).

MS:m/e (ESI) 532.4 (MH⁺)

- 15 実施例 117

1-(3,5-ジ第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(3-イソプロポキシ-ベンジリデン)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン; 臭化水素酸塩

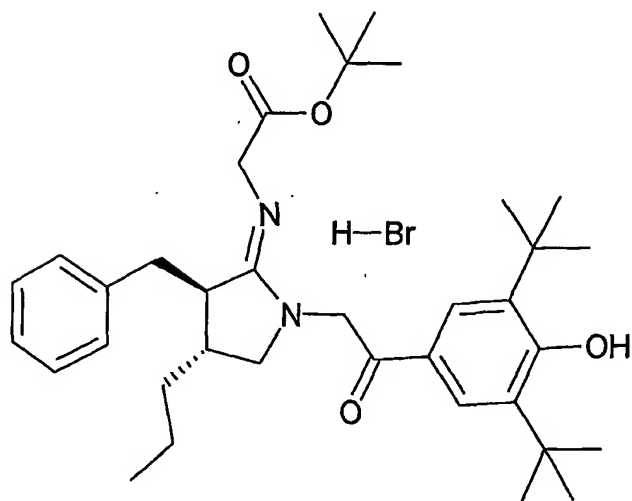


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.85 (3H, t, J=6.8Hz), 1.20-1.30 (6H, m), 1.20-1.50 (4H, m), 1.41 (18H, s), 3.49 (1H, d, J=11.0Hz), 3.70-3.78 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J=11.0, 6.8Hz), 4.60-4.70 (1H, m), 5.25 (1H, d, J=18.0Hz), 5.32 (1H, d, J=18.0Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8Hz), 7.06 (1H, brs), 7.12 (1H, d, J=7.2Hz), 7.42 (1H, dd, J=8.8, 7.2Hz), 7.58 (1H, s), 7.73 (2H, s).

実施例 118

{3-ベンジル-1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-4-プロピル-ピロリジン-2-イリデンアミノ}-酢酸 第3ブチル エステル;臭化水素酸塩

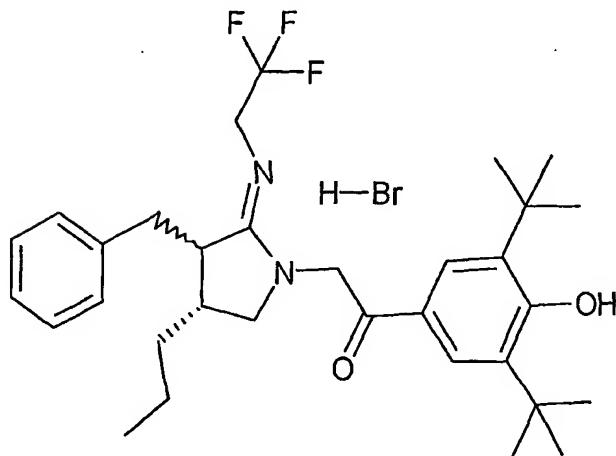


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.65 (3H, t, J=7.2Hz), 0.92-1.40 (4H, m), 1.43 (18H, s), 1.45 (9H, s), 2.10 (1H, q, J=7.2Hz), 2.79 (1H, dd, J=11.2Hz, 13.6Hz), 3.05 (1H, dd, J=4.4Hz, 13.6Hz), 3.29 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J=6.0Hz, 11.2Hz), 4.28 (2H, s), 5.22 (1H, d, J=18.4Hz), 5.27 (1H, d, J=18.4Hz), 7.25-7.50 (5H, m), 7.76 (2H, s).

実施例 119

2-[3-ベンジル-4-プロピル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチルイミノ)-ピロリジン-1-イル]-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



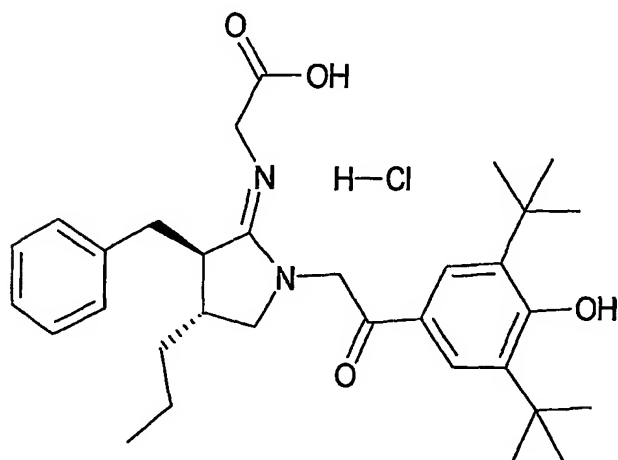
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.85 (3HX0.5, t, J=7Hz), 0.89 (3HX0.5, t, J=7Hz), 1.0-1.5 (4H, m), 1.43 (18H, s), 2.07-2.20 (1H, s), 2.80-2.90 (1H, m), 2.95-2.20 (1H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.80 (1H, m), 4.40-4.80 (2H, m), 4.85 (1HX0.5, d, J=18Hz), 5.18 (1HX0.5, d, J=18Hz), 5.22 (1HX0.5, d, J=18Hz), 5.41 (1HX0.5, d, J=18Hz), 7.25-7.50 (5H, m), 7.70 (2HX0.5, s), 7.75 (2HX0.5, s), 8.10 (1HX0.5, s), 8.12 (1HX0.5, s), 10.22 (1HX0.5, s), 10.65 (1HX0.5, s).

実施例 120

{3-ベンジル-1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチ

ル]-4-プロピル-ピロリジン-2-イリデンアミノ}-酢酸;塩酸塩

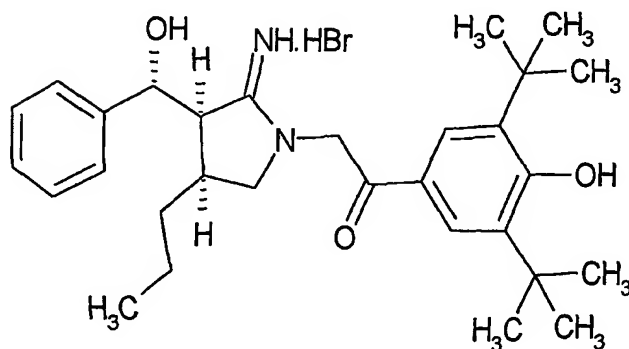


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.66 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.92-1.40 (4H, m), 1.43 (18H, s), 2.09 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.80 (1H, dd, $J=11, 2\text{Hz}, 13.6\text{Hz}$), 3.07 (1H, dd, $J=4.0\text{Hz}, 13.6\text{Hz}$), 3.31 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.95 (1H, dd, $J=6.4\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 4.22 (2H, m), 5.32 (2H, s), 7.25-7.45 (5H, m), 7.70 (2H, s), 8.08 (1H, s), 9.62 (1H, s), 13.37 (1H, s).

実施例 121

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-[3-(ヒドロキシフェニル)メチル]-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



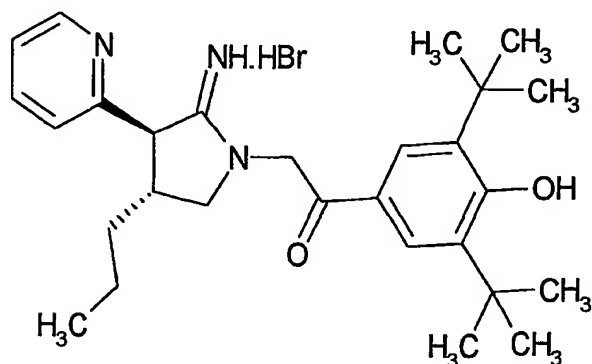
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.59 (3H, t, J=7Hz), 0.64-0.73 (1H, m), 0.88-1.04 (3H, m), 1.47 (18H, s), 2.17 (1H, brs), 3.27-3.33 (3H, m), 3.72-3.81 (1H, s), 4.93 (1H, d, J=8Hz), 5.57 (1H, d, J=18Hz), 5.73 (1H, d, J=18Hz), 5.87 (1H, s), 7.29-7.44 (5H, m), 7.90 (2H, s), 8.43 (1H, s), 9.87 (1H, s).

5 MS:m/e (ESI) 479.3 (MH⁺)

実施例 122

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-4-プロピル-3-ピロリジン-2-イル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



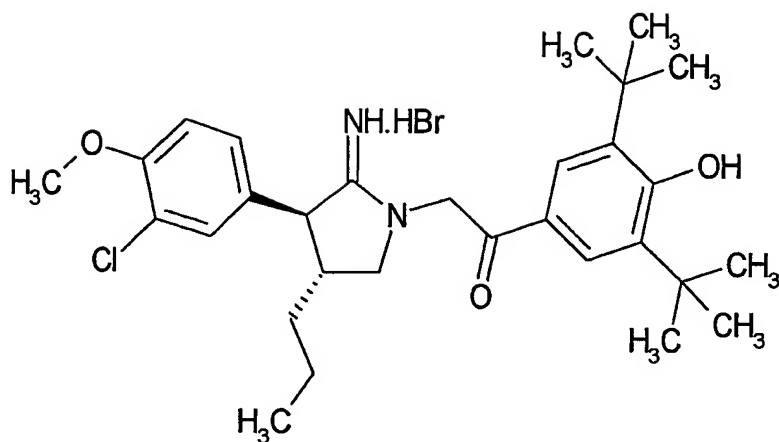
10 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ :

0.94 (3H, t, J=7Hz), 1.28-1.40 (4H, m), 1.47 (18H, s), 3.04 (1H, m), 3.66 (1H, t, J=9Hz), 3.89 (1H, t, J=9Hz), 4.22 (1H, d, J=9Hz), 5.41 (1H, d, J=18Hz), 5.86 (1H, s), 6.17 (1H, d, J=18Hz), 7.36 (1H, dd, J=8, 6Hz), 7.45 (1H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, t, J=8Hz), 7.93 (2H, s), 8.06 (1H, brs), 8.63 (1H, d, J=6Hz), 10.54 (1H, brs).

15 MS:m/e (ESI) 450.3 (MH⁺)

実施例 123

2-[(3S,4S)-3-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

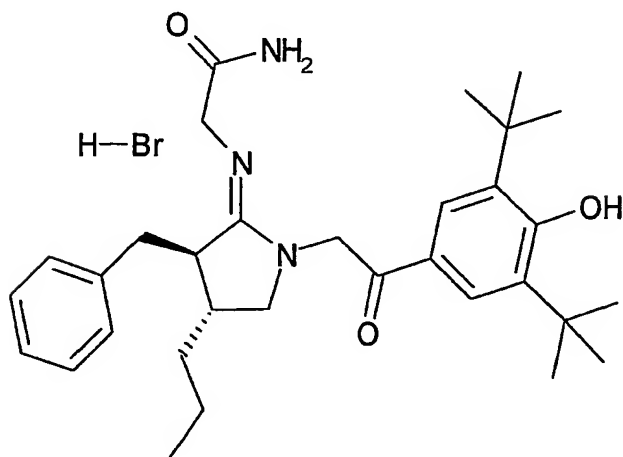


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.83 (3H, t, J=7.2Hz), 1.16-1.30 (2H, m), 1.43 (18H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 2.44 (1H, m), 3.44 (1H, dd, J=6.8, 10.8Hz), 3.89 (3H, s), 3.89 (1H, m), 4.15 (1H, d, J=8.0Hz), 5.27 (2H, s), 7.24 (1H, d, J=8.8Hz), 7.38 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz), 7.77 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.78 (1H, brs), 8.93 (1H, brs).

実施例 124

2-{3-ベンジル-1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-4-プロピル-ピロリジン-2-イリデンアミノ}-アセトアミド;臭化水素酸塩

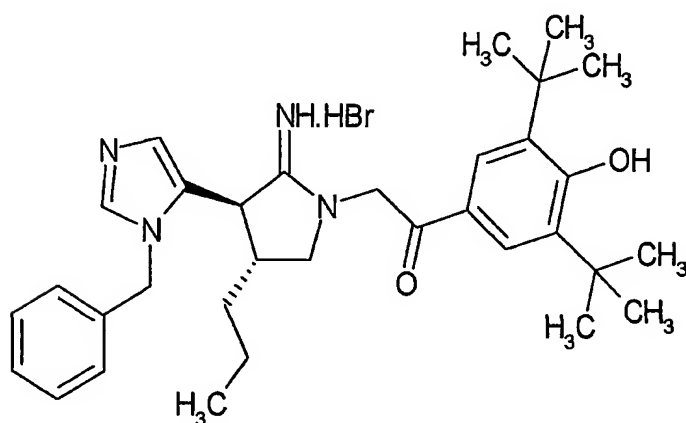


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.64 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.95-1.40 (4H, m), 1.43 (18H, s), 1.45 (9H, s), 2.09 (1H, q, J=7.2 Hz), 2.78 (1H, dd, J=11.2 Hz, 13.6 Hz), 3.08 (1H, dd, J=3.6 Hz, 13.6 Hz), 3.29 (2H, m), 3.98 (1H, dd, J=6.0 Hz, 10.6 Hz), 4.04 (2H, s), 5.22 (1H, d, J=18.4 Hz), 5.28 (1H, d, J=18.4 Hz), 7.25-7.45 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.07 (1H, s), 9.29 (1H, s).

5 実施例 125

2-[3-(3-ベンジル-3H-イミダゾール-4-イル)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



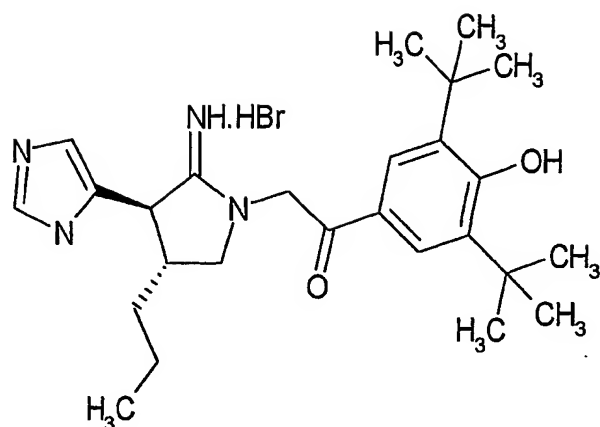
10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.67 (3H, t, J=7 Hz), 0.84-1.33 (4H, m), 1.47 (18H, s), 2.20 (1H, m), 3.33 (1H, dd, J=10.6 Hz), 3.79 (1H, dd, J=10.7 Hz), 4.13 (1H, d, J=7 Hz), 5.31 (1H, d, 16 Hz), 5.48 (1H, d, J=16 Hz), 5.54 (1H, d, J=18 Hz), 5.85 (2H, s), 5.89 (1H, d, J=18 Hz), 6.99 (1H, s), 7.13-7.40 (5H, m), 7.42 (1H, s), 7.88 (2H, s).

15 MS: m/e (ESI) 529.3 (MH⁺)

実施例 126

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[3-(3H-イミダゾール-4-イル)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



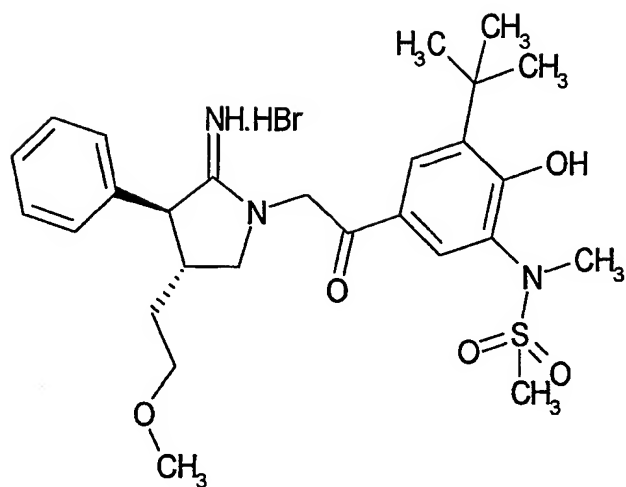
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.23-1.33 (2H, m), 1.45 (18H, s), 1.48-1.56 (1H, m), 1.60-1.71 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.56 (1H, t, J=9Hz), 3.79 (1H, t, J=9Hz), 4.09 (1H, d, J=9Hz), 5.28 (1H, d, J=18Hz), 5.86 (1H, brs), 6.02 (1H, d, J=18Hz), 7.02 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.88 (1H, s), 9.67 (1H, brs).

MS: m/e (ESI) 439.2 (MH⁺)

実施例 127

N-(3-第 3 ブチル-2-ヒドロキシ-5-{2-[(3S, 4R)-2-イミノ-4-(2-メトキシ-エチル)-3-フェニル-ピロリジン-1-イル]-アセチル}-フェニル)-N-メチル-メタンスルフォンアミド; 臭化水素酸塩



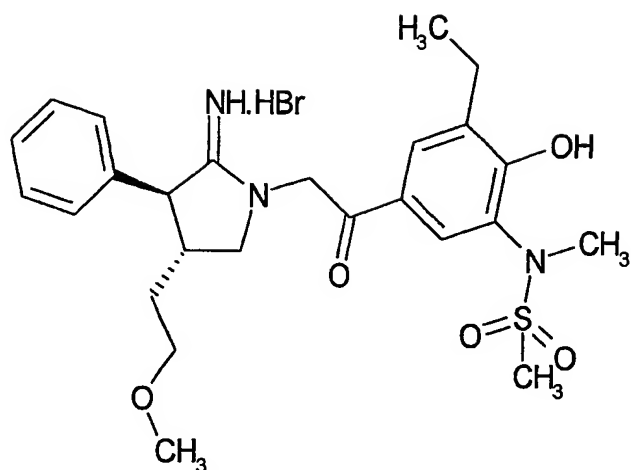
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 38 (9H, s), 1. 72-1. 82 (2H, m), 2. 75-2. 87 (1H, m), 3. 12 (3H, s), 3. 15 (3H, s), 3. 10-3.
 20 (2H, m), 3. 30-3. 42 (1H, m), 3. 34 (3H, s), 3. 50 (1H, dd, J=10. 8, 6. 8Hz), 3. 89 (1H, dd,
 5 J=10. 4, 8. 0Hz), 4. 23 (1H, d, J=6. 8Hz), 5. 24 (2H, s), 7. 33-7. 54 (5H, m), 7. 80 (1H, s), 7.
 . 91 (1H, s), 8. 87 (1H, brs), 8. 98 (1H, brs), 10. 02 (1H, brs).

MS:m/e (ESI) 516. 3 (MH⁺)

実施例 128

10 N-(3-エチル-2-ヒドロキシ-5-{2-[(3S,4R)-2-イミノ-4-(2-メトキシ-エチル)-3-
 フェニル-ピロリジン-1-イル]-アセチル}-フェニル)-N-メチル-メタン sulfon
 ンアミド;臭化水素酸塩



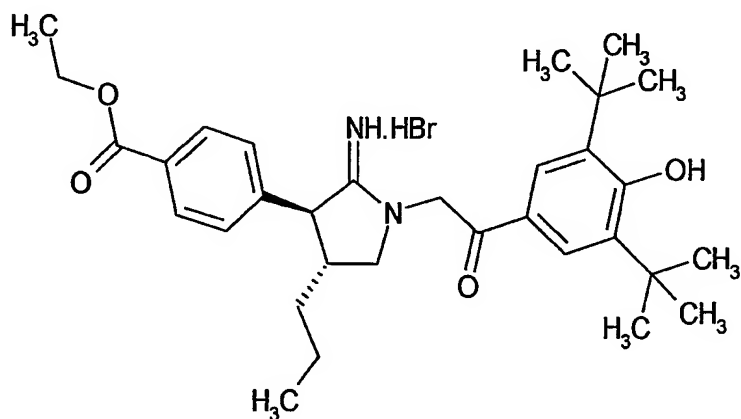
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1. 19 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1. 54 (9H, s), 1. 74-1. 82 (2H, m), 2. 78 (q, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 3. 09 (3H, s), 3. 14 (3H, s).

5 MS: m/e (ESI) 488. 2 (MH $^+$)

実施例 129

4-{1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-(3S,4R)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イル}-安息香酸 エチルエステル;臭化水素酸塩



10

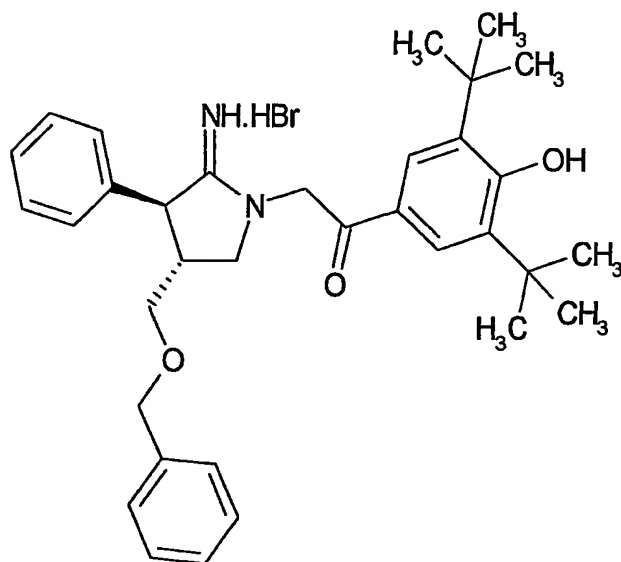
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0. 82 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1. 24 (2H, m), 1. 33 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1. 43 (18H, s), 1. 53 (2H, m),

2. 46 (1H, q, J=7. 2Hz), 3. 48 (1H, dd, J=7. 2Hz, 10. 4Hz), 3. 92 (1H, dd, J=8. 0Hz, 10. 8Hz), 4. 31 (1H, m), 4. 35 (2H, q, J=7. 2Hz), 5. 30 (2H, s), 7. 58 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 78 (2H, s), 8. 03 (2H, d, J=8. 0Hz), 8. 09 (1H, s), 8. 90 (1H, s), 8. 99 (1H, s).

実施例 130

5 2-((3S, 4R)-4-ベンジルオキシメチル-2-イミノ-3-フェニル-ピロリジン-1-イル)-1-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン; 臭化水素酸塩

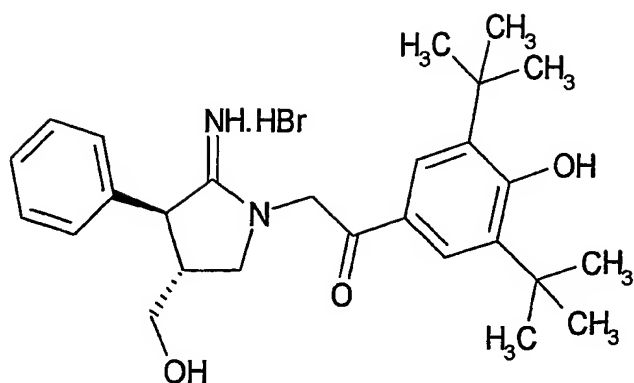


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 43 (18H, s), 2. 69 (1H, m), 3. 58 (3H, m), 3. 97 (1H, dd, J=8. 0Hz, 11. 2Hz), 4. 29 (1H, d, J=5. 2Hz), 4. 53 (1H, d, J=17. 2Hz), 4. 55 (1H, d, J=17. 2Hz), 5. 27 (1H, d, J=18. 4Hz), 5. 34 (1H, d, J=18. 4Hz), 7. 30-7. 50 (10H, m), 7. 78 (2H, s), 8. 09 (1H, s), 8. 97 (1H, s), 9. 04 (1H, s).

実施例 131

15 1-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-((3S, 4R)-4-ヒドロキシメチル-2-イミノ-3-フェニル-ピロリジン-1-イル)-エタノン; 臭化水素酸塩



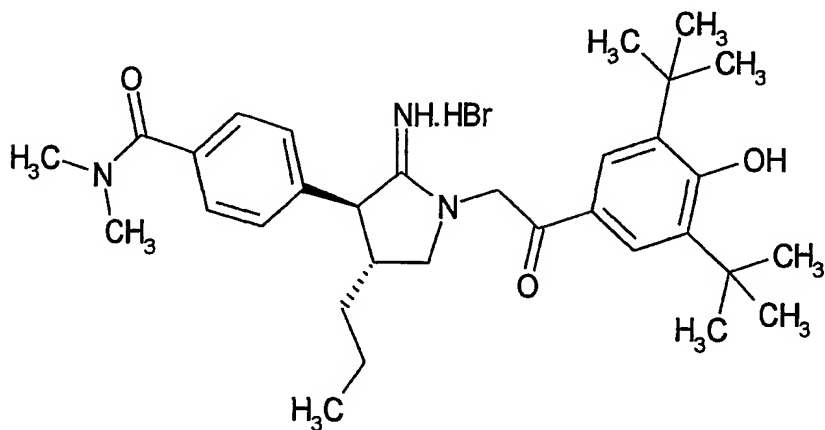
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1.44 (18H, s), 2.46 (1H, m), 3.53 (3H, m), 3.92 (1H, dd, J=8.0Hz, 11.2Hz), 4.27 (1H, d, J=5.2Hz), 5.12 (1H, t, J=5.2Hz), 5.32 (2H, s), 7.35-7.50 (5H, m), 7.79 (2H, s), 8.08 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.06 (1H, s).

5

実施例 132

4-{1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキシ-エチル]-(3S,4R)-2-イミノ-4-プロピルピロリジン-3-イル}-N,N-ジメチルベンズアミド;臭化水素酸塩



10

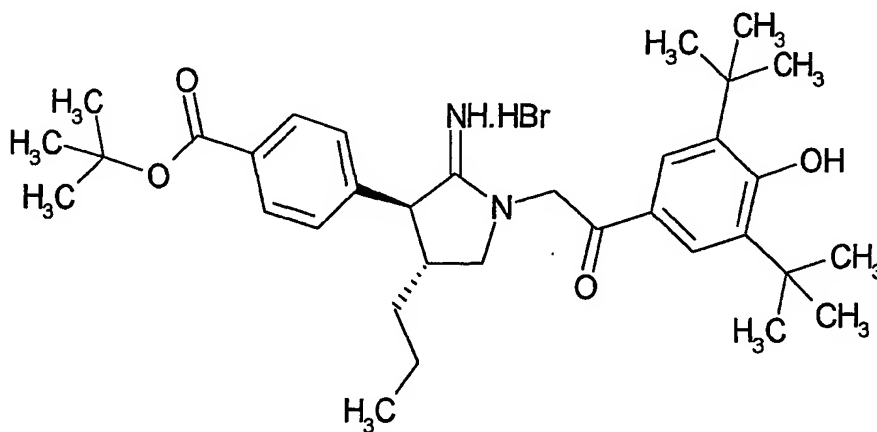
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.83 (3H, t, J=7.2Hz), 1.25 (2H, m), 1.43 (18H, s), 1.53 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J=6.8Hz, 10.4Hz), 3.92 (1H, dd, J=8.4Hz, 10.4Hz), 4.22

(1H, d, J=6.8Hz), 5.30 (2H, s), 7.49 (4H, s), 7.78 (2H, s), 8.09 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.96 (1H, s).

実施例 133

4-{1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-(3S,4R)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イル}-安息香酸 第 3 ブチル
 エステル;臭化水素酸塩

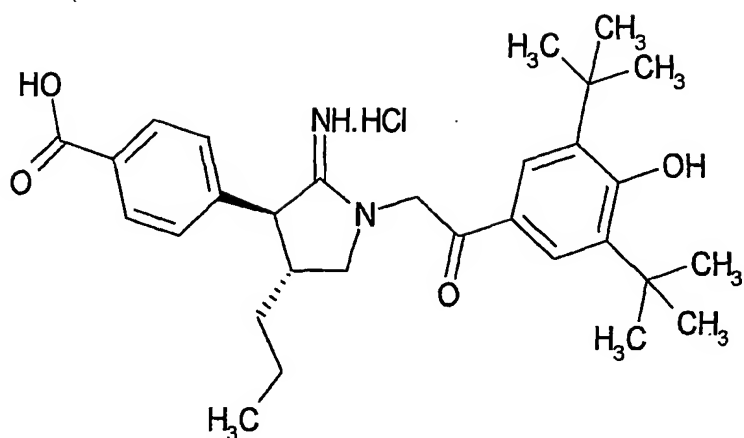


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.82 (3H, t, J=7.2Hz), 1.23 (2H, m), 1.43 (18H, s), 1.52 (2H, m), 1.56 (9H, s), 2.45 (1H, m), 3.47 (1H, dd, J=7.6Hz, 10.8Hz), 3.91 (1H, dd, J=8.0Hz, 10.8Hz), 4.29 (1H, d, J=7.6 Hz), 5.30 (2H, s), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz), 7.78 (2H, s), 7.97 (2H, d, J=8.4Hz), 8.09 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.98 (1H, s).

実施例 134

4-{1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキシ-エチル]-2-イ
 ミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イル}-安息香酸;塩酸塩

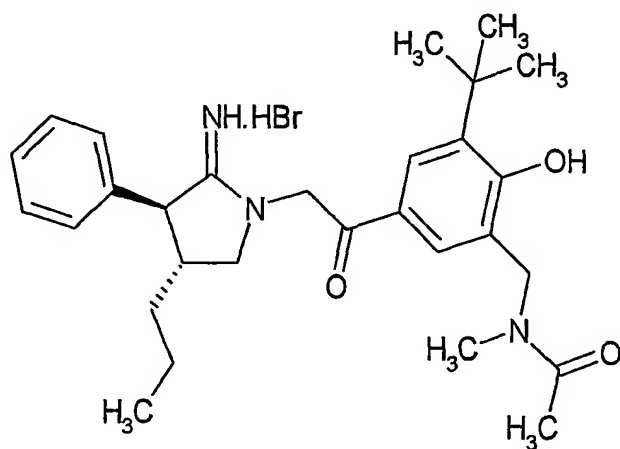


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.83 (3H, t, J=7.2Hz), 1.25 (2H, m), 1.43 (18H, s), 1.53 (2H, m), 1.56 (9H, s), 2.46 (1H, m), 3.47 (1H, dd, J=7.2Hz, 10.8Hz), 3.92 (1H, dd, J=8.0Hz, 10.8Hz), 4.29 (1H, d, J=7.2 Hz), 5.32 (2H, s), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz), 7.78 (2H, s), 8.01 (2H, d, J=8.4Hz), 8.05 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.06 (1H, s), 13.05 (1H, s).

実施例 135

N-{3-[第3ブチル-2-ヒドロキシ-5-[2-(2-イミノ-3-フェニル-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-ベンジル}-N-メチル-アセトアミド;臭化水素酸塩



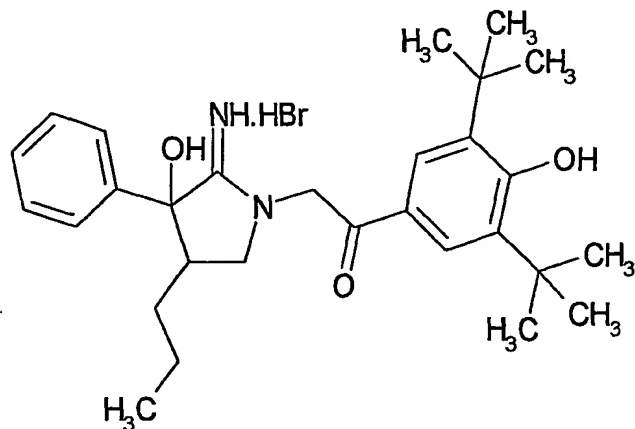
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.80 (3H, t, J=7.2Hz), 1.06-1.54 (4H, m), 1.36 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.10-2.45 (1H, m)

, 3.09 (3H, s), 3.88-3.91 (1H, m), 4.14 (1H, d, J=7.2Hz), 4.46 (2H, s), 5.25 (2H, s), 7.32-7.48 (5H, m), 7.80 (1H, d, J=2.0Hz), 7.88 (1H, d, J=2.0Hz), 8.85 (1H, s).

実施例 136

5 1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(3-ヒドロキシ-2-イミノ-3-フェニル-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



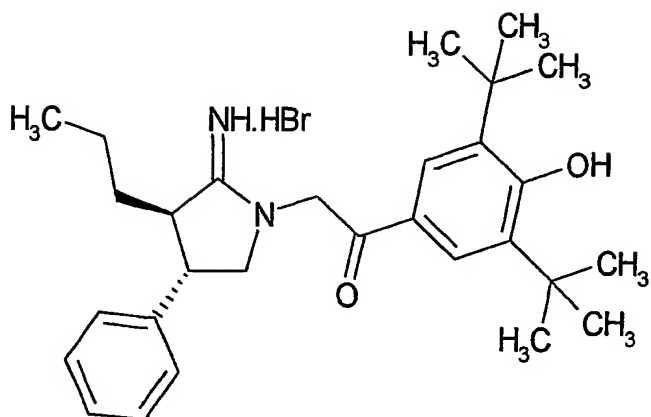
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.79 (3H, t, J=7Hz), 1.08-1.17 (2H, m), 1.46 (18H, s), 1.47-1.56 (2H,), 2.61 (1H, td, J=9, 7Hz), 3.74 (1H, t, J=9Hz), 3.78 (1H, t, J=9Hz), 5.00 (1H, d, J=18Hz), 5.85 (1H, s), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, d, J=18Hz), 7.01 (1H, s), 7.33 (1H, t, J=8Hz), 7.40 (2H, t, J=8Hz), 7.55 (2H, d, J=8Hz), 7.88 (2H, s), 9.22 (1H, s).

MS:m/e (ESI) 465.2 (MH⁺)

実施例 137

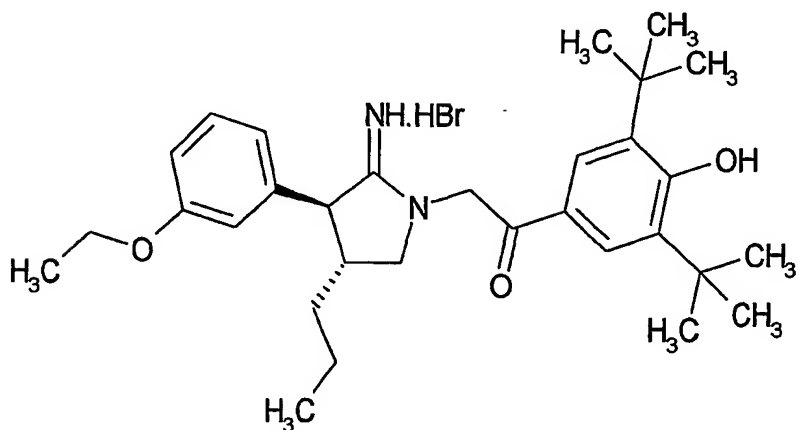
15 1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2-イミノ-4-フェニル-3-プロピル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

0.89 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.32–1.52 (2H, m), 1.43 (18H, s), 1.75–1.83 (2H, m), 3.21 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J=8.8, 10.8 Hz), 5.24 (2H, s), 7.31 (1H, m), 7.34–7.44 (4H, m), 7.77 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.23 (1H, s).

实施例 138

1-(3, 5-ジ-第 3 プチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[(3S, 4R)-3-(3-エトキシ-フェニル)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



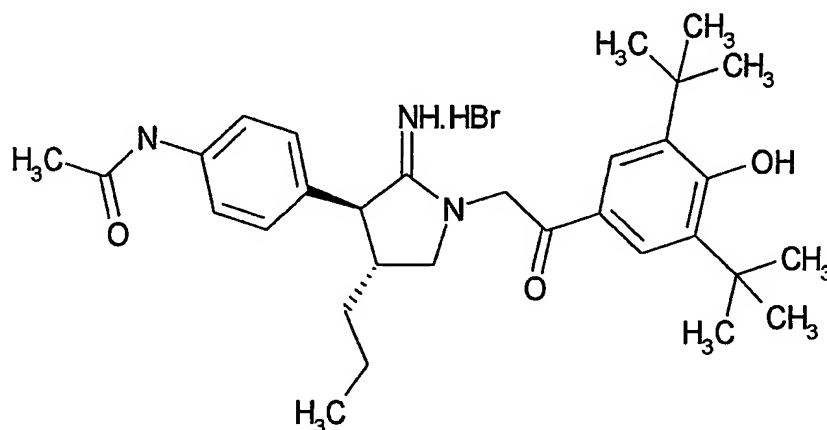
10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

¹H NMR spectrum (CDCl₃) of compound 6: δ 0.84 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.20–1.32 (2H, m), 1.36 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.44 (18H, s), 1.48–1.58 (2H, m), 2.44 (1H, m), 3.45 (1H, dd, J=6.4, 10.0 Hz), 3.92 (1H, t, J=10.0 Hz), 4.02–4.12 (2H, m).

. 14 (3H, m), 5. 29 (2H, s), 6. 91-7. 02 (3H, m), 7. 36 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 77 (2H, s), 8. 07 (1H, s), 8. 83 (1H, s), 8. 95 (1H, s).

実施例 139

5 N-(4-{1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-(3S,4R)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イル}-フェニル)-アセトアミド;臭化水素酸塩

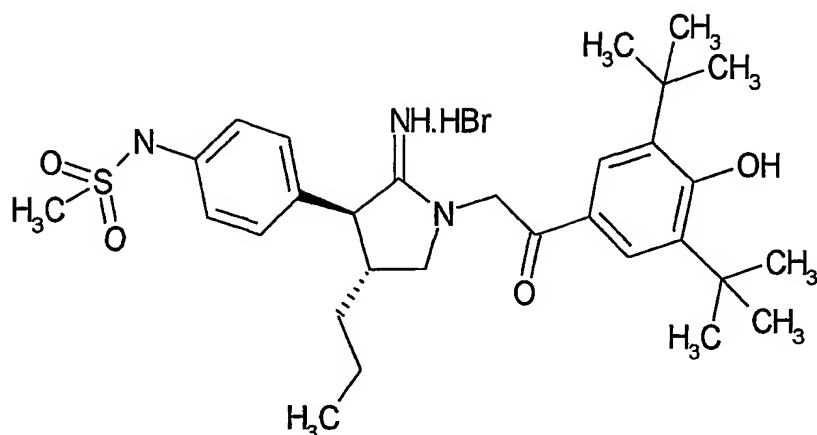


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 83 (3H, t, J=6. 8Hz), 1. 15-1. 30 (2H, m), 1. 43 (18H, s), 1. 36-1. 60 (2H, m), 2. 06 (3H, s),
 10), 2. 42 (1H, m), 3. 43 (1H, dd, J=6. 8, 10. 4Hz), 3. 89 (1H, dd, J=7. 6, 10. 4Hz), 4. 08 (1H, d, J=7. 6Hz), 5. 29 (2H, s), 7. 32 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 64 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 77 (2H, s), 8. 07 (1H, brs), 8. 78 (1H, s), 8. 95 (1H, brs), 10. 06 (1H, s).

実施例 140

15 N-(4-{1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-(3S,4R)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イル}-フェニル)-メタン sulfonamide;臭化水素酸塩

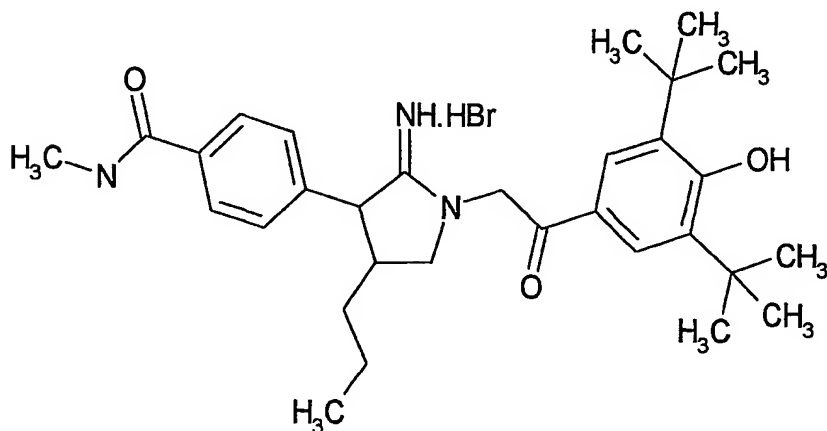


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.83 (3H, t, J=7.2Hz), 1.12-1.30 (2H, m), 1.43 (18H, s), 1.32-1.60 (2H, m), 2.41 (1H, m),
 3.03 (3H, s), 3.45 (1H, dd, J=7.2, 10.0Hz), 3.90 (1H, m), 4.11 (1H, d, J=7.6Hz), 5.30
 5 (2H, s), 7.26 (2H, d, J=8.0Hz), 7.38 (2H, d, J=8.0Hz), 7.78 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.97 (1H, brs), 9.89 (1H, s).

実施例 141

4-{1-[2-(3,5-ジ第 3 ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-2-イ
 ミノ-4-プロピルピロリジン-3-イル}-N-メチルベンズアミド;臭化水素酸塩



10

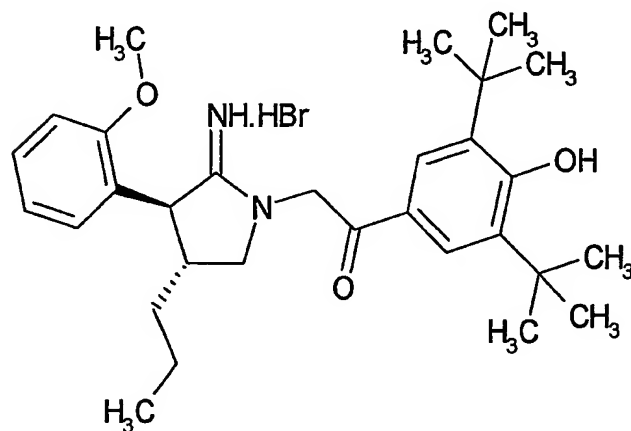
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.83 (3H, t, J=7.2Hz), 1.24 (2H, m), 1.43 (18H, s), 1.53 (2H, m), 2.44 (1H, q, J=7.2Hz),

2. 80 (3H, d, J=4. 4Hz), 3. 47 (1H, dd, J=6. 4Hz, 10. 8Hz), 3. 92 (1H, dd, J=7. 6Hz, 10. 8Hz), 4. 23 (1H, d, J=7. 2Hz), 5. 30 (2H, s), 7. 51 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 78 (2H, s), 7. 91 (2H, D, J=8. 4Hz), 8. 09 (1H, s), 8. 48 (1H, q, J=4. 4Hz), 8. 90 (1H, s), 8. 97 (1H, s).

実施例 142

- 5 1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(2-メトキシ-フェニル)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



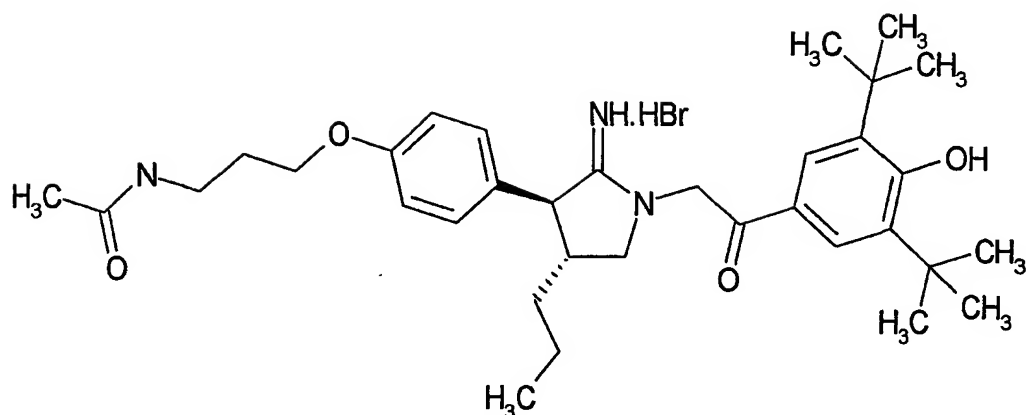
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 85 (3H, t, J=7Hz), 1. 20-1. 27 (2H, m), 1. 49 (18H, s), 1. 58-1. 78 (2H, m), 2. 81 (1H, m),
 10 3. 57 (1H, t, J=9Hz), 3. 85 (1H, dd, J=9, 8Hz), 3. 89 (3H, s), 4. 14 (1H, d, J=9Hz), 5. 57 (1H, d, J=18Hz), 5. 87 (1H, s), 5. 90 (1H, s), 6. 12 (1H, d, J=18Hz), 6. 97 (1H, d, J=8Hz), 7. 03 (1H, t, J=8Hz), 7. 20 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7. 40 (1H, td, J=8, 2Hz), 7. 95 (2H, s).

MS: m/e (ESI) 479. 3 (MH⁺)

実施例 143

- 15 N-[3-(4-{1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-(3S,4S)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イル}-フェノキシ)-プロピル]-アセトアミド;臭化水素酸塩

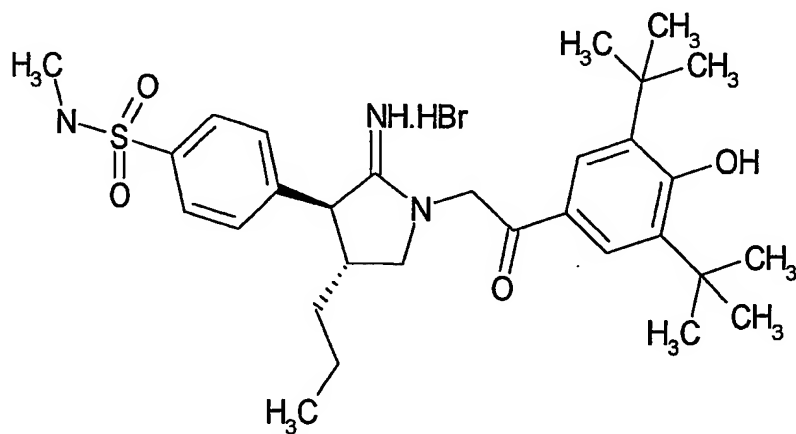


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.81 (3H, t, J=7.2Hz), 1.10-1.28 (2H, m), 1.30-1.50 (2H, m), 1.40 (18H, s), 1.78 (3H, s),
 1.78-1.86 (2H, m), 2.34-2.40 (1H, m), 3.17 (2H, dd, J=12.8, 6.4Hz), 3.41 (1H, dd, J=
 5 11.1, 7.6Hz), 3.87 (1H, dd, J=10.4, 7.6Hz), 3.96 (2H, t, J=6.0Hz),
 4.06 (1H, d, J=7.2Hz), 5.23 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8Hz), 7.72
 (2H, s), 7.85-7.95 (1H, brs), 8.68-8.71 (1H, brs).

実施例 144

4-[1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチ
 10 ル]- (3S, 4R)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イル]-N-メチル-ベンゼンスル
 フォンアミド;臭化水素酸塩

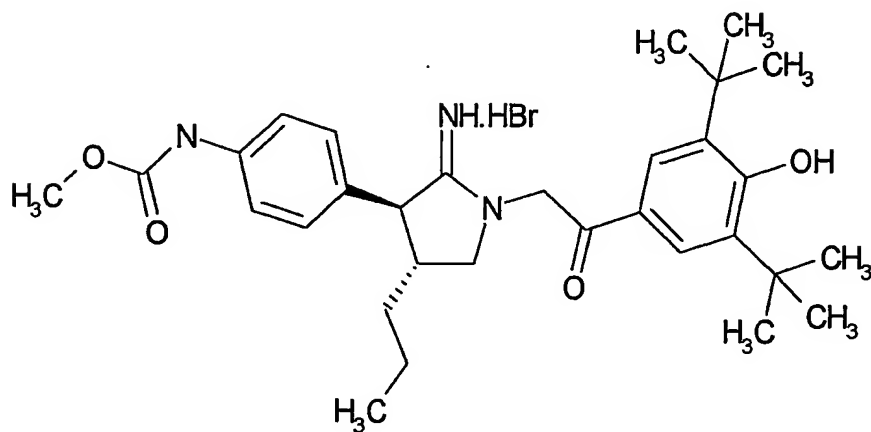


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.83 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.20-1.30 (2H, m), 1.44 (18H, s), 1.38-1.60 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.45 (3H, d, J=6.0 Hz), 3.48 (1H, dd, J=6.0, 10.4 Hz), 3.93 (1H, dd, J=7.2, 10.4 Hz), 4.13 (1H, d, J=7.2 Hz), 5.31 (2H, s), 7.54 (1H, q, J=6.0 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (2H, s), 7.86 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.96 (1H, brs), 9.00 (1H, brm).

実施例 145

(4-{1-[2-(3,5-ジ第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-エチル]-(3S,4R)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イル}-フェニル)-カルバミン酸 メチルエステル;臭化水素酸塩

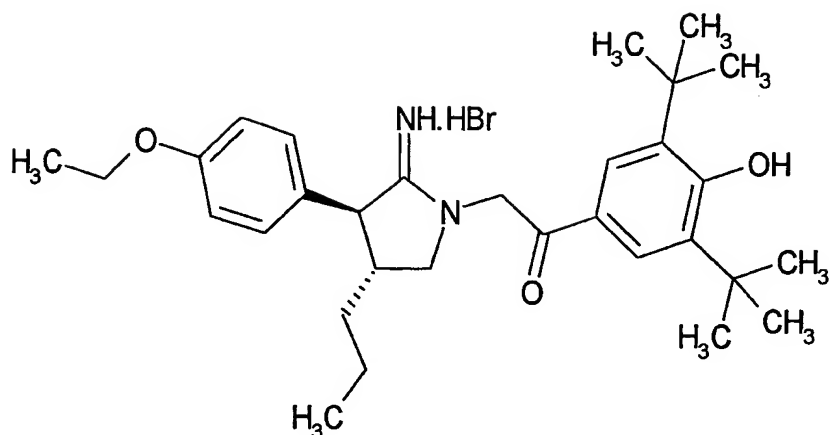


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.83 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.20-1.30 (2H, m), 1.43 (18H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 2.41 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.43 (1H, dd, J=7.2, 10.4 Hz), 3.89 (1H, dd, J=8.0, 10.4 Hz), 4.07 (1H, d, J=8.0 Hz), 5.27 (2H, s), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.77 (2H, s), 8.07 (1H, brs), 8.77 (1H, brs), 8.93 (1H, brs), 9.76 (1H, s).

実施例 146

1-(3,5-ジ第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-[(3S,4R)-3-(4-エトキシフェニル)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩

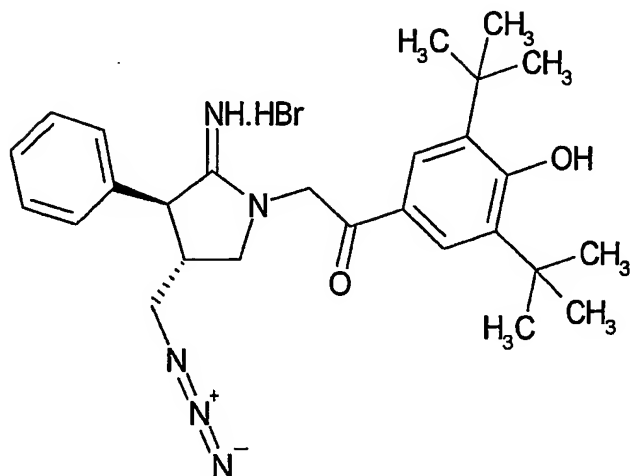


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.83 (3H, t, J=7.2Hz), 1.17-1.30 (2H, m), 1.34 (3H, t, J=6.8Hz), 1.43 (18H, s), 1.38-1.56 (2H, m), 2.40 (1H, m), 3.43 (1H, dd, J=7.2, 11.2Hz), 3.88 (1H, dd, J=7.6, 11.2Hz), 4.00-4.12 (3H, m), 5.28 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.77 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.93 (1H, brs).

実施例 147

2-((3R,4S)-4-アジドメチル-2-イミノ-3-フェニル-ピロリジン-1-イル)-1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩



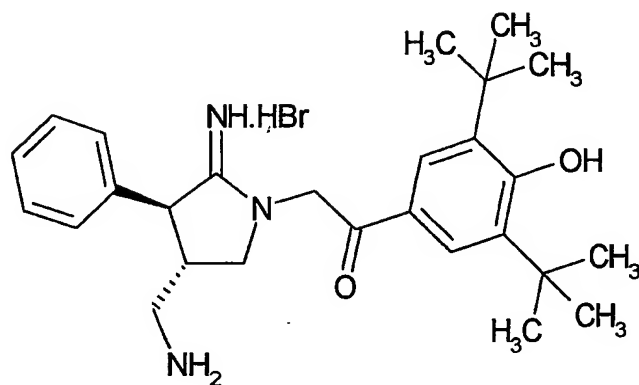
10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 44 (18H, s), 2. 65 (1H, m), 3. 53 (1H, dd, J=4. 4Hz, 11. 2Hz), 3. 67 (2H, d, J=6. 4Hz), 3. 98 (1H, dd, J=8. 0Hz, 11. 2Hz), 4. 27 (1H, d, J=4. 4Hz), 5. 27 (1H, d, J=18. 0Hz), 5. 34 (1H, d, J=18. 0Hz), 7. 35-7. 55 (5H, m), 7. 78 (2H, s), 8. 09 (1H, s), 9. 00 (1H, s), 9. 09 (1H, s).

実施例 148

- 5 2-((3S, 4S)-4-アミノメチル-2-イミノ-3-フェニル-ピロリジン-1-イル)-1-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン;臭化水素酸塩

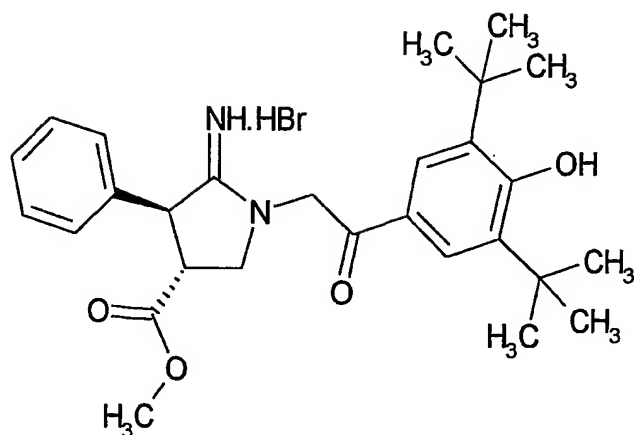


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

- 10 1. 39 (18H, s), 2. 45 (1H, m), 2. 85 (2H, d, J=6. 0Hz), 3. 57 (1H, dd, J=4. 4Hz, 11. 2Hz), 3. 92 (1H, dd, J=8. 0Hz, 11. 2Hz), 4. 27 (1H, d, J=4. 4Hz), 5. 18 (2H, s), 7. 36-7. 50 (5H, m), 7. 64 (2H, s).

実施例 149

- 15 1-[(3R, 4S)-2-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-イミノ-4-フェニル-ピロリジン-3-カルボン酸 メチルエステル;臭化水素酸塩

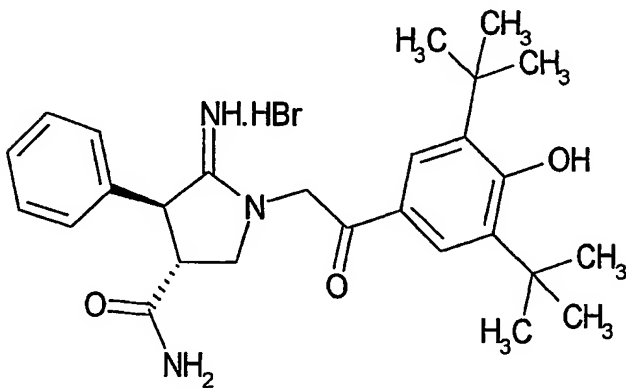


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1. 43 (18H, s), 3. 46 (1H, td, $J=5.6\text{Hz}$, 8. 8Hz), 3. 71 (3H, s), 3. 98 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 11. 2 Hz), 4. 10 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 11. 2Hz), 4. 77 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 5. 28 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 5. 37 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 7. 38-7. 55 (5H, m), 7. 78 (2H, s), 8. 09 (1H, s), 9. 08 (1H, s), 9. 15 (1H, s).

実施例 150

1-[(3R,4S)-2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-エチル]-5-イミノ-4-フェニルピロリジン-3-カルボン酸 アミド;臭化水素酸塩



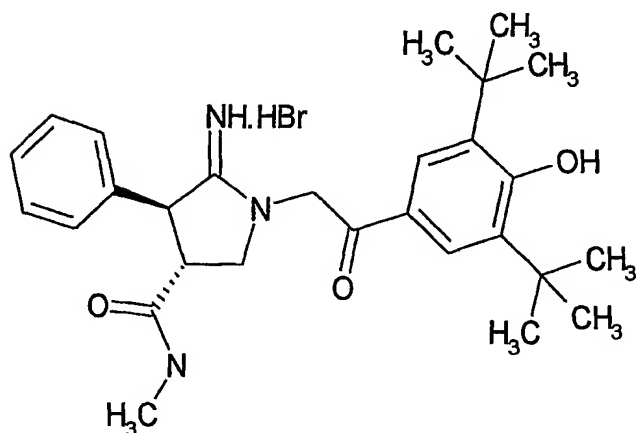
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1. 43 (18H, s), 3. 20 (1H, td, $J=5.2\text{Hz}$, 8. 8Hz), 3. 76 (1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$, 11. 2Hz), 4. 05 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 11. 2Hz), 4. 64 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 5. 29 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$), 5. 36 (1H, d, $J=1$

8. 4Hz), 7. 30 (1H, s), 7. 38-7. 55 (5H, m), 7. 64 (1H, s), 7. 78 (2H, s), 8. 09 (1H, s), 9. 05 (1H, s), 9. 11 (1H, s).

実施例 151

5 1-[(3R, 4S)-2-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-イミノ-4-フェニル-ピロリジン-3-カルボン酸 メチルアミド; 臭化水素酸塩

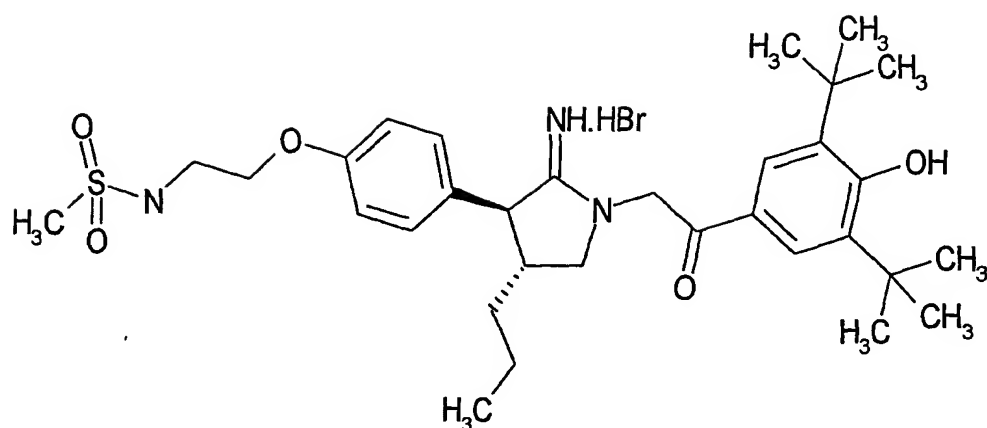


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 43 (18H, s), 2. 61 (3H, d, J=4. 8Hz), 3. 19 (1H, td, J=5. 6Hz, 8. 4Hz), 3. 74 (1H, dd, J=5. 6Hz, 10. 8Hz), 4. 03 (1H, dd, J=8. 4Hz, 10. 8Hz), 4. 64 (1H, d, J=5. 6Hz), 5. 29 (1H, d, J=18. 4Hz), 5. 35 (1H, d, J=18. 4Hz), 7. 37-7. 55 (5H, m), 7. 78 (2H, s), 8. 09 (1H, s), 8. 13 (1H, q, J=4. 8Hz), 9. 06 (1H, s), 9. 09 (1H, s).

実施例 152

15 N-[2-(4-{1-[2-(3, 5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-(3S, 4S)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イル}-フェノキシ)-エチル]-メタン磺オンアミド; 臭化水素酸塩

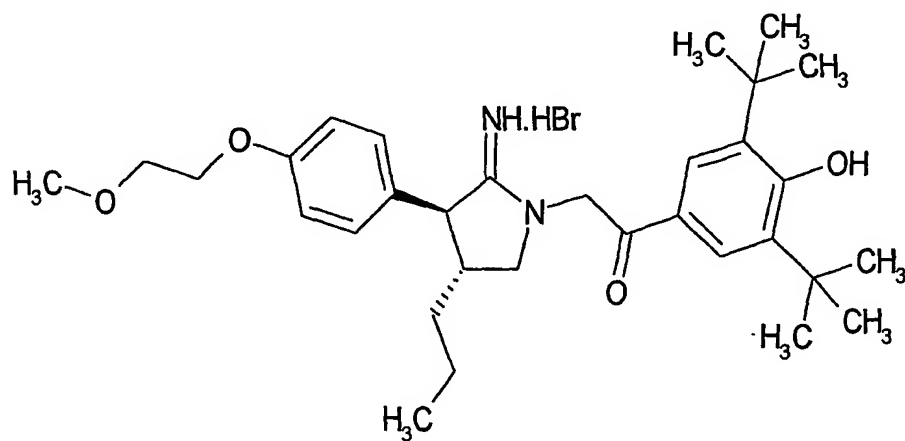


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.81 (3H, t, J=7.2Hz), 1.15-1.28 (2H, m), 1.41 (18H, s), 1.40-1.51 (2H, m), 1.85-1.93
 (2H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=5.6Hz), 3.38-3.45 (1H, m), 3.8
 5 0-3.90 (1H, m), 4.03 (2H, t, J=6.0Hz), 4.06 (1H, d, J=8.4Hz),
 5.25 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=8.4Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (2H
 , s), 8.00-8.10 (0.5H, brs), 8.67-8.75 (1H, brs), 8.85-8.95 (0.5H, brs).

実施例 153

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[(3S,4S)-2-イミノ-3-[4-(2-
 10 メトキシ-エトキシ)-フェニル]-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化
 水素酸塩

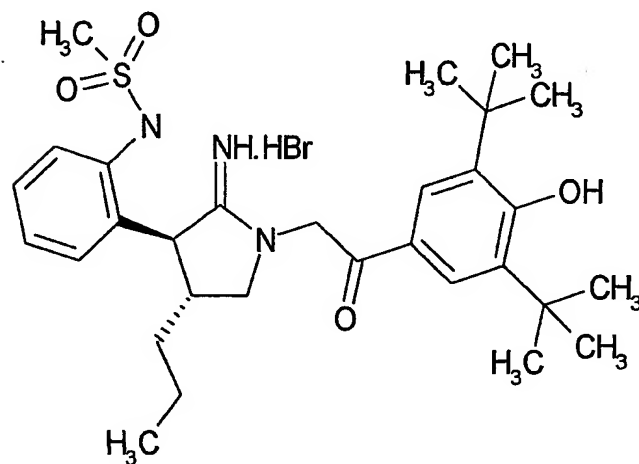


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.81 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.18-1.27 (2H, m), 1.41 (18H, s), 1.38-1.52 (2H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.38-3.52 (1H, m), 3.64 (2H, dd, $J=4.4, 3.2\text{Hz}$), 3.86 (1H, dd, $J=10.8, 7.8\text{Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.08 (2H, dd, $J=4.4, 3.2\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.75 (2H, s).

実施例 154

N-(2-{1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イル}-フェニル)-メタン sulfon アミド; 臭化水素酸塩



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

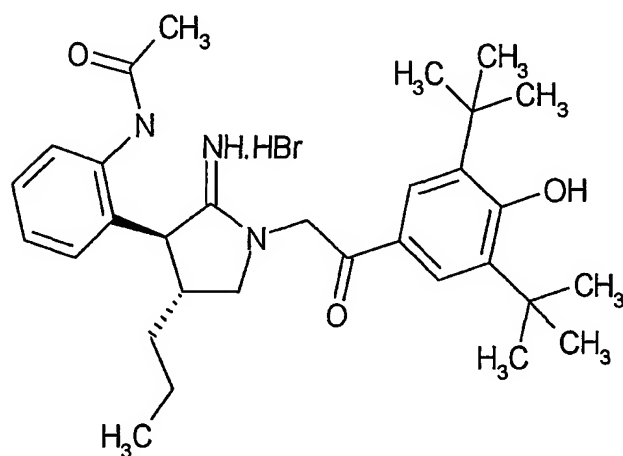
0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.21-1.32 (2H, m), 1.45 (18H, s), 1.48-1.60 (2H, m), 2.57 (1H, dt, $J=8, 7\text{Hz}$), 3.35 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J=10, 7\text{Hz}$), 4.04 (1H, dd, $J=10, 8\text{Hz}$), 4.50 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.63 (1H, d, $J=19\text{Hz}$), 5.60 (1H, d, $J=19\text{Hz}$), 5.87 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.42 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.49 (1H, td, $J=7, 2\text{Hz}$), 7.76 (2H, s), 7.87 (1H, dd, $J=7, 2\text{Hz}$), 9.13 (1H, s), 10.61 (1H, s).

MS: m/e (ESI) 542.2 (MH $^+$)

実施例 155

N-(2-{1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2-

イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イル}-フェニル)-アセトアミド;臭化水素酸塩



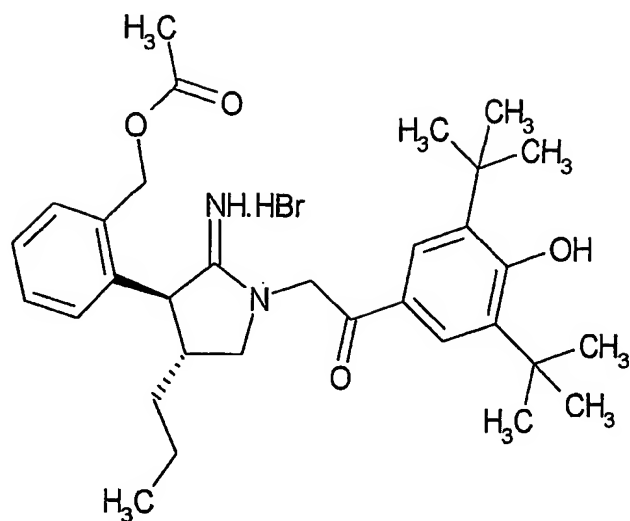
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.83 (3H, t, J=7Hz), 1.18-1.27 (2H, m), 1.48 (18H, s), 1.47-1.56 (2H, m), 2.20 (3H, s),
 5 2.60 (1H, m), 3.54 (1H, dd, J=10, 7Hz), 4.05 (1H, dd, J=10, 8Hz), 4.55 (1H, d, J=6Hz), 5.
 08 (1H, d, J=18Hz), 5.88 (1H, s), 5.89 (1H, d, J=18Hz), 7.27-7.38 (3H, m), 7.51 (1H, d, J
 =8Hz), 7.89 (2H, s), 8.20 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.99 (1H, s).

MS:m/e (ESI) 506.3 (MH⁺)

実施例 156

10 酢酸 2-{1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチ
 ル]-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-3-イル}-ベンジル エステル;臭化水素酸
 塩



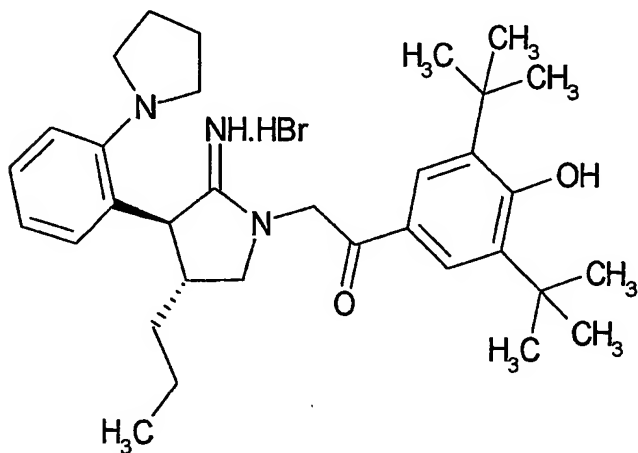
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.19–1.27 (2H, m), 1.48 (18H, s), 1.53–1.64 (2H, m), 2.07 (3H, s),
 2.83 (1H, m), 3.64 (1H, t, $J=9\text{Hz}$), 3.91 (1H, dd, $J=10, 9\text{Hz}$), 4.38 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.08 (1
 5 H, d, $J=13\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 5.77 (1H, d, $J=19\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=19\text{Hz}$), 5.87 (1
 H, s), 6.40 (1H, s), 7.37–7.51 (4H, m), 7.93 (2H, s), 10.78 (1H, s).

MS: m/e (ESI) 521.2 (MH^+)

実施例 157

10 1-(3,5-ジ-第3-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-[2-イミノ-4-プロピル-3-(2-
 ピロリジン-1-イルフェニル)-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



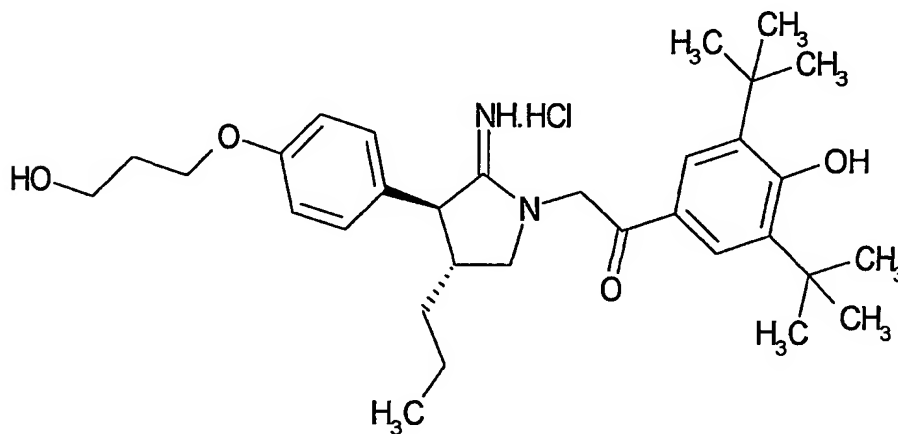
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.23-1.36 (2H, m), 1.48 (18H, s), 1.50-1.63 (2H, m), 1.93-2.05 (4H, m), 2.60 (1H, m), 2.96-3.02 (2H, m), 1.37-3.23 (2H, m), 3.54 (1H, t, J=9Hz), 3.91 (1H, dd, J=10, 9Hz), 4.64 (2H, br. d), 5.19 (1H, d, J=7Hz), 7.11 (1H, ddd, J=7, 6, 2Hz), 7.34-7.41 (3H, m), 7.90 (2H, s).

MS: m/e (ESI) 518.2 (MH⁺)

実施例 158

1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-{3-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル}-エタノン; 塩酸塩

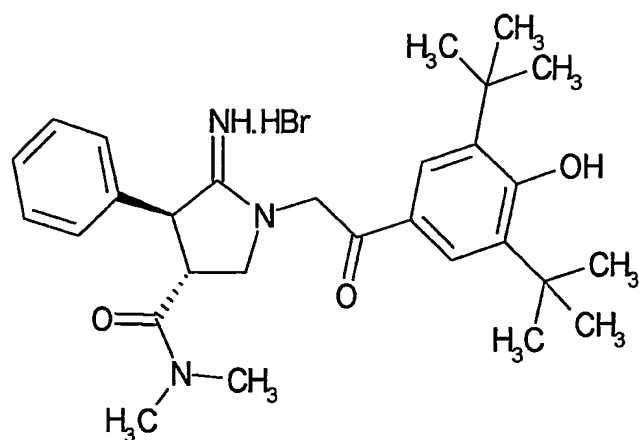


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0.80 (3H, t, J=7.2Hz), 1.18-1.40 (2H, m), 1.41 (18H, s), 1.43-1.53 (2H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 3.41 (1H, dd, J=10.8, 7.6Hz), 3.70 (2H, t, J=5.2Hz), 3.85 (1H, dd, J=10.8, 8.4Hz), 3.99 (2H, t, J=5.2Hz), 4.06 (1H, d, J=8.0Hz), 4.80-4.88 (1H, m), 5.24 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8Hz), 7.74 (2H, s), 8.68-8.72 (1H, brs), 8.80-8.95 (1H, brs).

実施例 159

1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-(3R,4S)-5-イミノ-4-フェニル-ピロリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

臭化水素酸塩

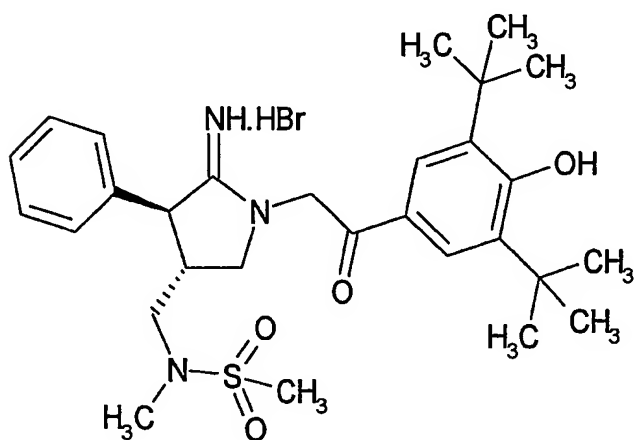
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 43 (18H, s), 2. 85 (3H, s), 2. 87 (3H, s), 3. 21 (1H, td, J=4. 4Hz, 8. 4Hz), 3. 77 (1H, m), 4. 18 (1H, dd, J=8. 4Hz, 10. 8Hz), 4. 76 (1H, d, J=4. 4Hz), 5. 28 (1H, d, J=18. 4Hz), 5. 35 (1H, d, J=18. 4Hz), 7. 37-7. 55 (5H, m), 7. 78 (2H, s), 8. 09 (1H, s), 9. 15 (1H, s).

実施例 160

N-{1-[2-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-(3R,4S)-5-イミノ-4-フェニル-ピロリジン-3-イルメチル}-N-メチル-メタン

10 スルフォンアミド;臭化水素酸塩

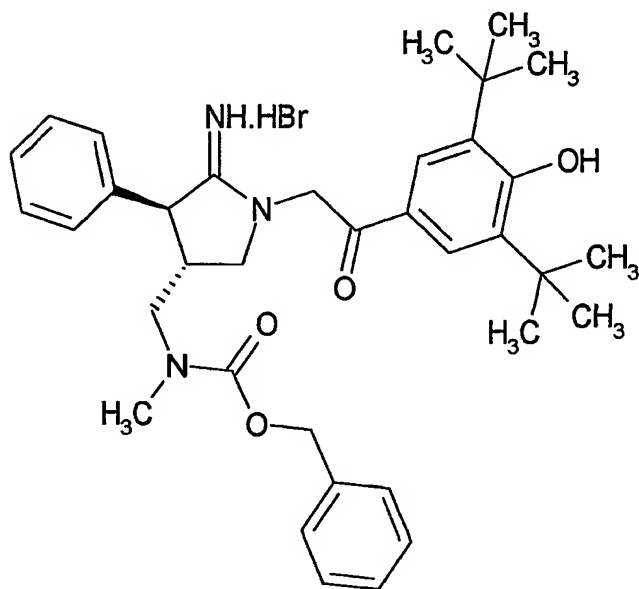


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 44 (18H, s), 2. 72 (3H, s), 2. 75 (1H, m), 2. 93 (3H, s), 3. 21 (1H, dd, J=7. 2Hz, 13. 6Hz), 3. 35 (1H, m), 3. 48 (1H, dd, J=4. 0Hz, 11. 2Hz), 3. 99 (1H, dd, J=7. 2Hz, 11. 2Hz), 4. 32 (1H, d, J=4. 0Hz), 5. 33 (2H, s), 7. 36-7. 52 (5H, m), 7. 79 (2H, s), 8. 09 (1H, s), 9. 03 (1H, s), 9. 21 (1H, s).

5 実施例 161

{1-[2-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-(3R,4S)-5-イミノ-4-フェニル-ピロリジン-3-イルメチル}-メチルカルバミン酸 ベンジル エステル;臭化水素酸塩

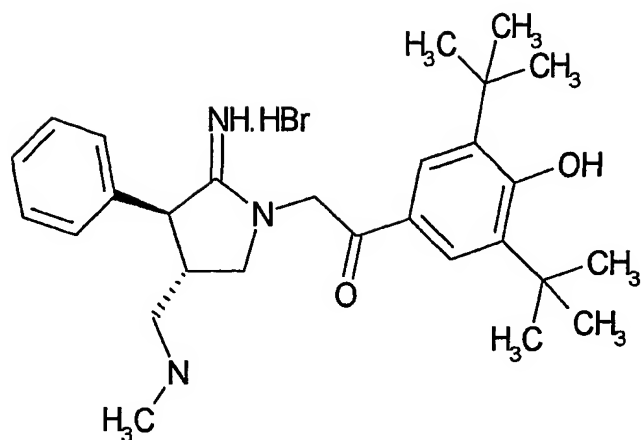


10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 44 (18H, s), 2. 76 (3H, s), 2. 80 (1H, m), 3. 50 (1H, dd, J=5. 2Hz, 11. 2Hz), 3. 92 (1H, dd, J=7. 6Hz, 11. 2Hz), 4. 22 (1H, m), 5. 08 (2H, s), 5. 30 (2H, s), 7. 25-7. 55 (10H, m), 7. 78 (2H, s), 8. 09 (1H, s), 9. 00 (2H, s).

実施例 162

15 1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-((3S,4S)-2-イミノ-4-メチルアミノメチル-3-フェニル-ピロリジン-1-イル)-エタノン;臭化水素酸塩



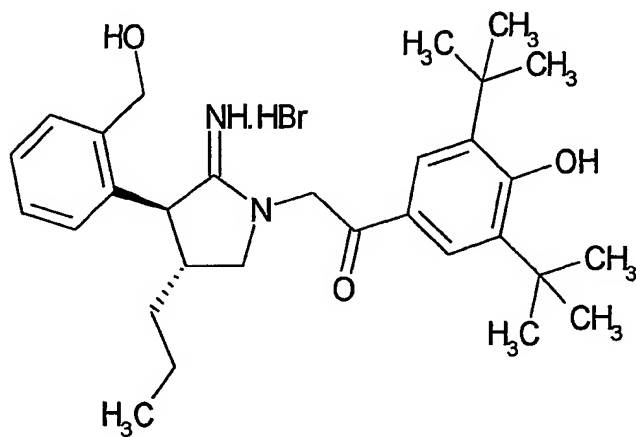
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1. 42 (18H, s), 2. 31 (3H, s), 2. 71 (2H, m), 3. 53 (1H, dd, $J=4.4\text{Hz}$, 11.2Hz), 3. 93 (1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 11.2Hz), 4. 31 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$) 5. 24 (2H, s), 7. 35-7. 55 (6H, m), 7. 72 (2H, s), 9. 09 (1H, s).

5

実施例 163

1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[3-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-イミノ-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

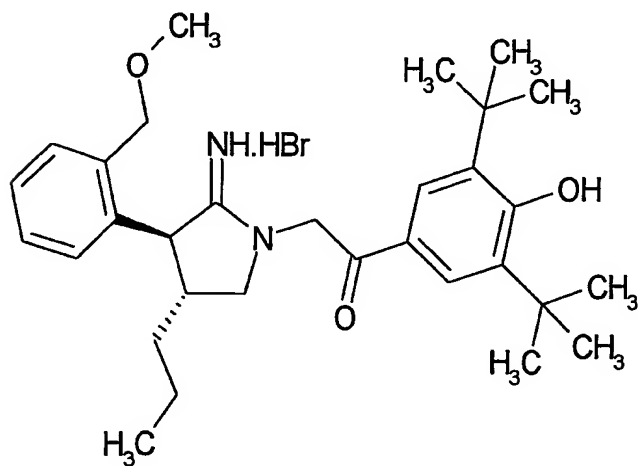
0. 84 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1. 19-1. 28 (2H, m), 1. 46 (18H, s), 1. 57-1. 64 (2H, m), 2. 83 (1H, m), 3. 50 (1H, dd, $J=10, 7\text{Hz}$), 4. 02 (1H, dd, $J=10, 9\text{Hz}$), 4. 53 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4. 72 (1H, d, $J=$

7Hz), 4.93 (1H, d, J=13Hz), 5.23 (1H, d, J=18Hz), 5.83 (1H, s), 6.02 (1H, d, J=18Hz), 7.27-7.41 (4H, m), 7.89 (2H, s).

MS:m/e (ESI) 479.2 (MH⁺)

実施例 164

- 5 1-(3,5-ジ-第3ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[2-イミノ-3-(2-メトキシメチル-フェニル)-4-プロピル-ピロリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



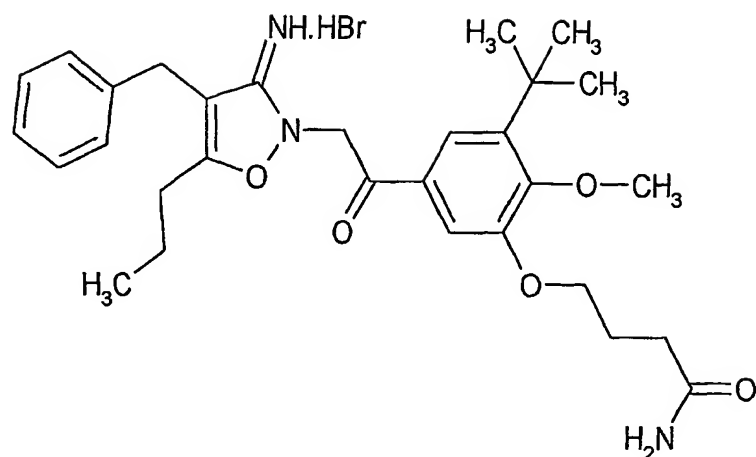
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

- 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.22-1.30 (2H, m), 1.48 (18H, s), 1.57-1.64 (2H, m), 2.87 (1H, m),
 10 3.47 (3H, s), 3.56 (1H, dd, J=10, 7Hz), 4.05 (1H, t, J=10Hz), 4.19 (1H, d, J=7Hz), 4.33 (1H, d, J=11Hz), 4.64 (1H, d, J=11Hz), 5.87 (2H, brs), 5.89 (1H, s), 7.31-7.50 (4H, m), 7.96 (2H, s).

MS:m/e (ESI) 493.3 (MH⁺)

実施例 165

- 15 4-{5-[2-(4-ベンジル-3-イミノ-5-プロピル-3H-イソキサゾール-2-イル)-アセチル]-3-第3ブチル-2-メトキシ-フェノキシ}-ブチルアミド;臭化水素酸塩



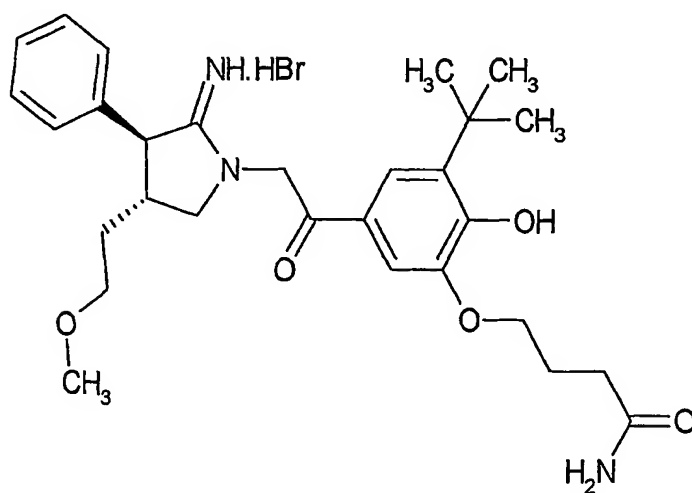
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.91 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.38 (9H, s), 1.60 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.42-2.51 (4H, m), 3.69 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.78 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.96 (3H, s), 4.15 (1H, m), 4.27 (1H, m), 5.93 (1H, b
 5 rs), 6.32 (1H, brs), 6.70 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22-7.33 (3H, m), 7.61 (1H, s),
 7.63 (1H, s).

MS: m/e (ESI) 522.3 (MH^+)

実施例 166

4-(3-第3ブチル-2-ヒドロキシ-5-{2-[2-イミノ-4-(2-メトキシエチル)-3-フェ
 10 ニル-ピロリジン-1-イル]-アセチル}-フェノキシ)-ブチルアミド;臭化水素酸塩



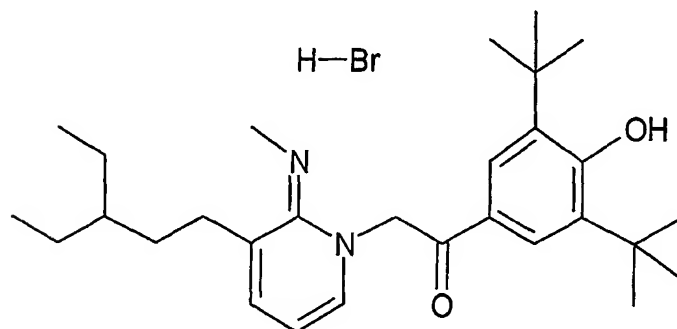
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 38 (9H, s), 1. 82 (2H, m), 2. 11 (2H, quint, J=6Hz), 2. 43 (2H, t, J=6Hz), 2. 75 (1H, m), 3. 18 (3H, s), 3. 31-3. 37 (2H, m), 3. 74 (1H, dd, J=9, 8Hz), 3. 95 (1H, d, J=10, 9Hz), 4. 06 (1H, d, J=9Hz), 4. 20 (2H, t, J=6Hz), 5. 48 (1H, d, J=19Hz), 5. 70 (1H, d, J=19Hz), 5. 71 (1H, s), 7. 22 (1H, s), 7. 28 (1H, s), 7. 30-7. 41 (5H, m), 7. 61 (1H, s), 7. 62 (1H, s), 11. 36 (2H, s).

MS:m/e (ESI) 510. 2 (MH⁺)

実施例 167

10 1-(3,5-ジ-第 3 ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-[3-(3-エチル-ペンチル)-2-メチルイミノ-2H-ピリジン-1-イル]-エタノン;臭化水素酸塩



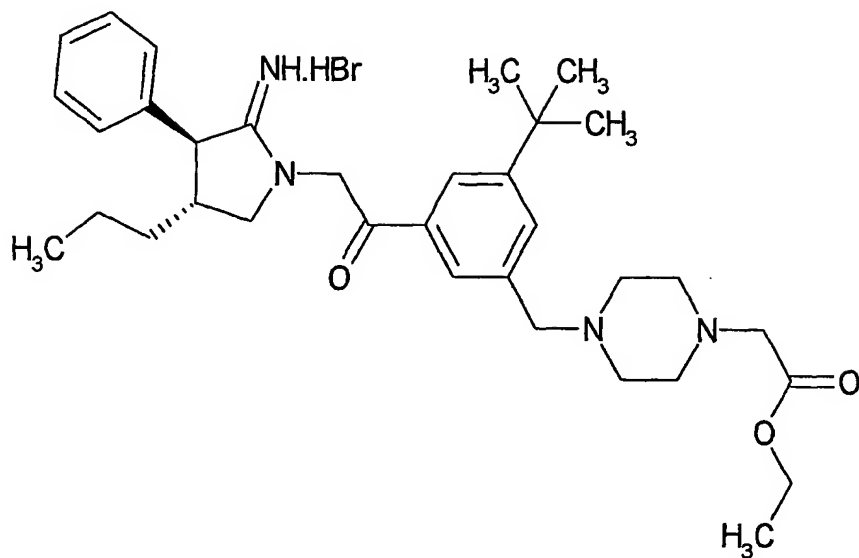
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 79 (6H, t, J=7Hz), 1. 15-1. 23 (1H, m), 1. 23-1. 32 (6H, m), 1. 43 (18H, s), 2. 58 (2H, m), 2. 99 (3H, s), 4. 66 (2H, s), 6. 83 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7. 42 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7. 83 (2H, s), 8. 06 (1H, dd, J=5, 2Hz).

MS:m/e (ESI) 453. 3 (MH⁺)

実施例 168

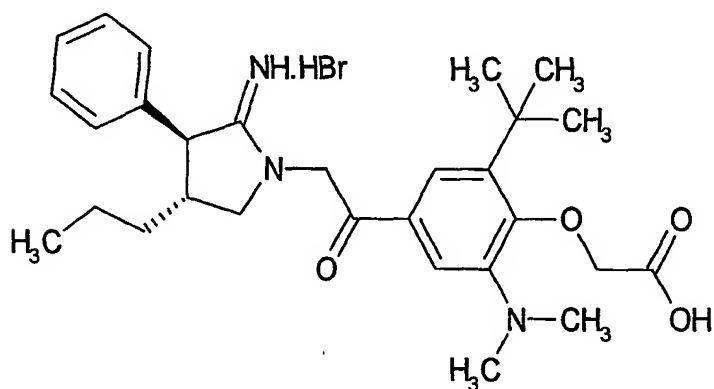
20 (4-{3-第 3 ブチル-5-[2-(2-イミノ-3-フェニル-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-ベンジル}-ピペラジン-1-イル)-酢酸 エチル エステル;臭化水素酸塩



MS: m/e (ESI) 561. 3 (MH⁺)

実施例 169

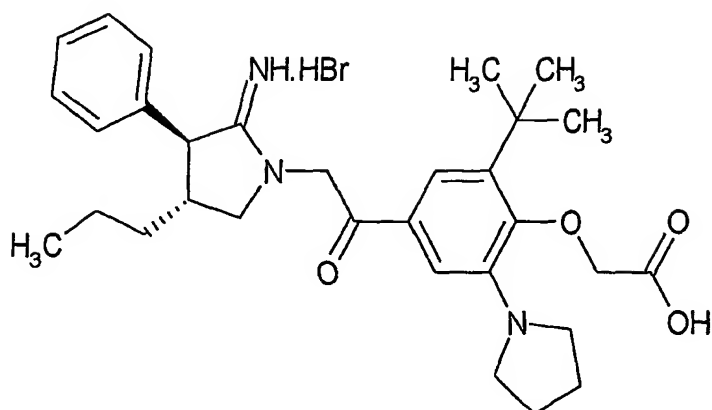
5 {2-第3ブチル-6-ジメチルアミノ-4-[2-(2-イミノ-3-フェニル-4-プロピル-ピロ
リジン-1-イル)-アセチル]-フェノキシ}-酢酸;臭化水素酸塩



MS: m/e (ESI) 494. 4 (MH⁺)

実施例 170

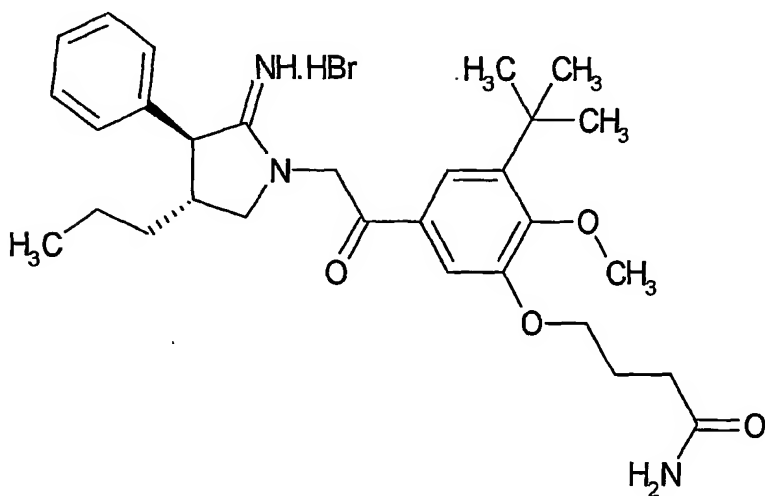
10 {2-第3ブチル-4-[2-(2-イミノ-3-フェニル-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-ア
セチル]-6-ピロリジン-1-イル-フェノキシ}-酢酸;臭化水素酸塩



MS: m/e (ESI) 520. 5 (MH⁺)

実施例 171

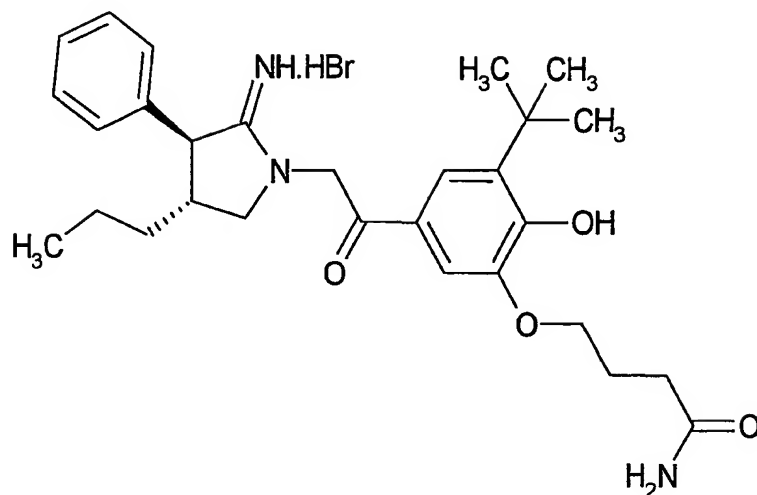
5 4-{3-第3ブチル-5-[2-(2-イミノ-3-フェニル-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェノキシ}-ブチルアミド;臭化水素酸塩



MS: m/e (ESI) 508. 5 (MH⁺)

実施例 172

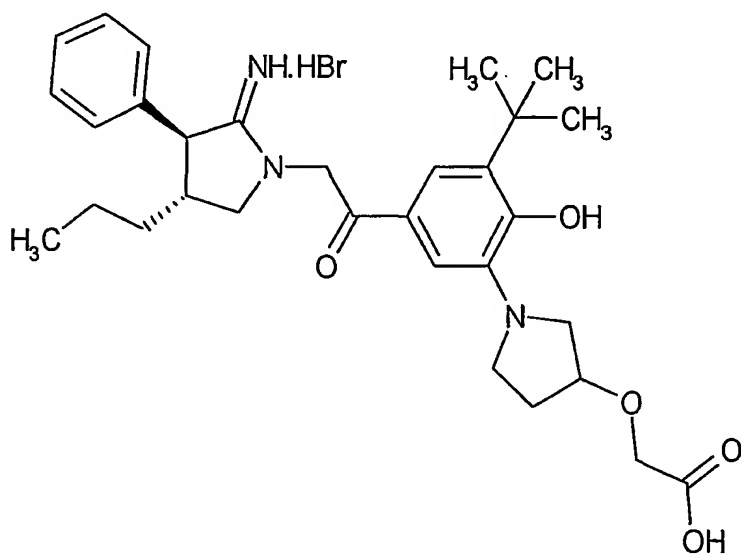
10 4-{3-第3ブチル-2-ヒドロキシ-5-[2-(2-イミノ-3-フェニル-4-プロピル-ピロリジン-1-イル)-アセチル]-フェノキシ}-ブチルアミド;臭化水素酸塩



MS:m/e (ESI) 494. 5 (MH⁺)

実施例 173

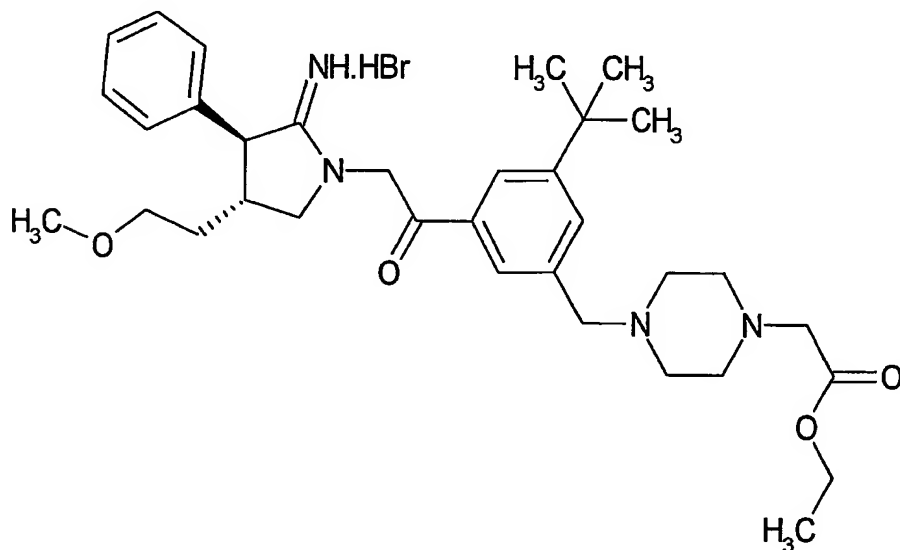
5 (1-{3-第 3 プチル-2-ヒドロキシ-5-[2-(2-イミノ-3-フェニル-4-プロピル-ピロ
リジン-1-イル)-アセチル]-フェニル}-ピロリジン-3-イルオキシ)-酢酸;臭化水
素酸塩



MS:m/e (ESI) 536. 4 (MH⁺)

実施例 174

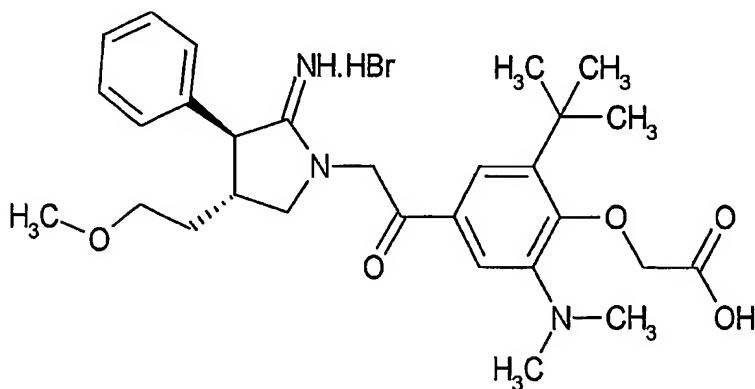
[4-(3-第 3 ブチル-5-{2-[2-イミノ-4-(2-メトキシ-エチル)-3-フェニル-ピロリジン-1-イル]-アセチル}-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-酢酸 エチル エステル;臭化水素酸塩



5 MS:m/e (ESI) 577. 4 (MH⁺)

実施例 175

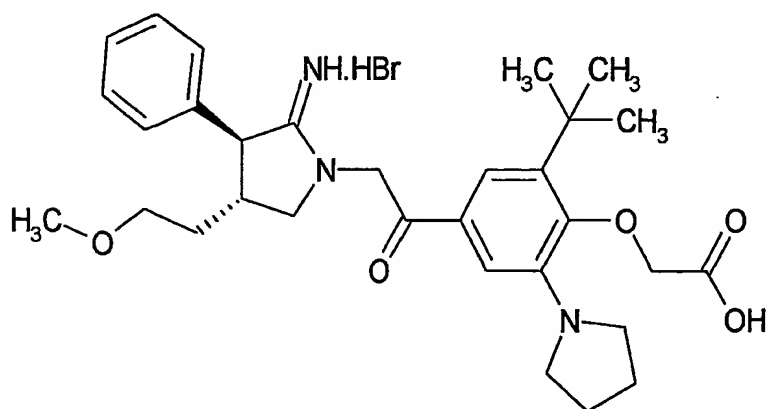
(2-第 3 ブチル-6-ジメチルアミノ-4-{2-[2-イミノ-4-(2-メトキシ-エチル)-3-フェニル-ピロリジン-1-イル]-アセチル}-フェノキシ)-酢酸;臭化水素酸塩



10 MS:m/e (ESI) 510. 4 (MH⁺)

実施例 176

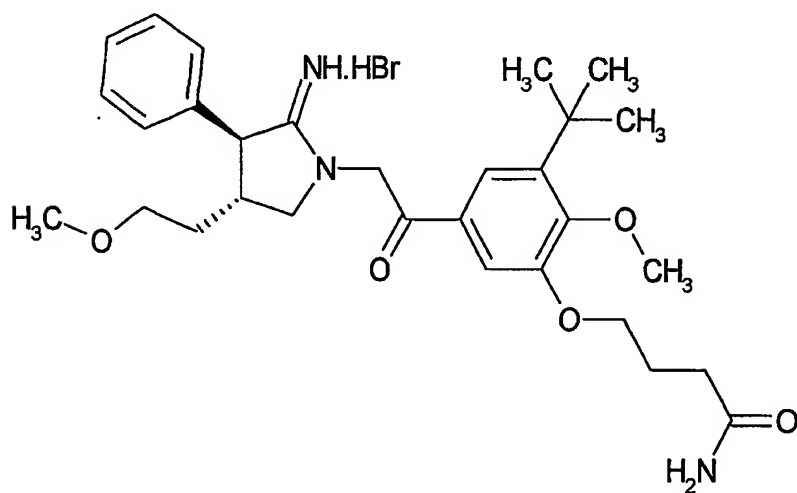
(2-第3ブチル-4-{2-[2-イミノ-4-(2-メトキシ-エチル)-3-フェニル-ピロリジン-1-イル]-アセチル}-6-ピロリジン-1-イル-フェノキシ)-酢酸;臭化水素酸塩



MS:m/e (ESI) 536.5 (MH⁺)

5 実施例 177

4-(3-第3ブチル-5-{2-[2-イミノ-4-(2-メトキシ-エチル)-3-フェニル-ピロリジン-1-イル]-アセチル}-2-メトキシ-フェノキシ)-ブチルアミド;臭化水素酸塩

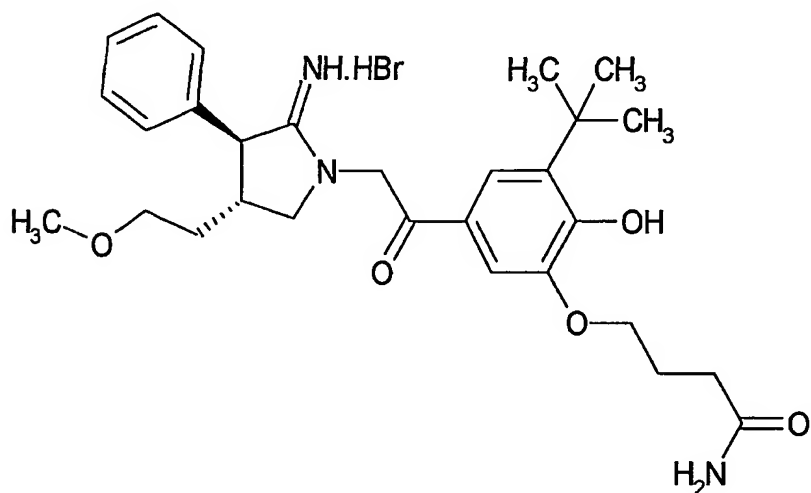


MS:m/e (ESI) 524.5 (MH⁺)

10 実施例 178

4-(3-第3ブチル-2-ヒドロキシ-5-{2-[2-イミノ-4-(2-メトキシ-エチル)-3-フェ

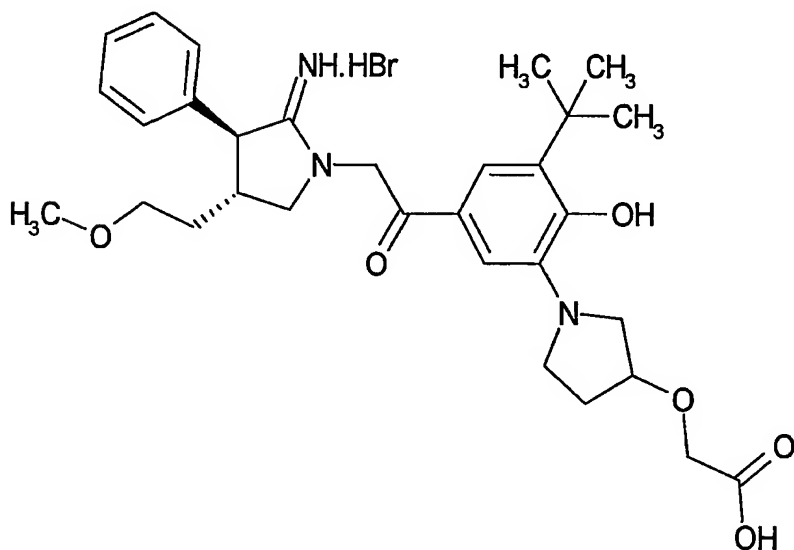
ニル-ピロリジン-1-イル]-アセチル}-フェノキシ)-ブチルアミド;臭化水素酸塩



MS:m/e (ESI) 510. 3 (MH⁺)

実施例 179

- 5 [1-(3-第 3 ブチル-2-ヒドロキシ-5-(2-[2-イミノ-4-(2-メトキシ-エチル)-3-フェニル-ピロリジン-1-イル]-アセチル}-フェニル)-ピロリジン-3-イルオキシ]-酢酸;臭化水素酸塩



MS:m/e (ESI) 552. 4 (MH⁺)

試験例

本発明の化合物およびその塩の生化学的活性および医薬としての作用効果（トロンビン受容体結合能、血小板凝集抑制作用、平滑筋細胞の増殖抑制作用）を、以下の方法により評価した。

5 <試験例 1>

[レセプターバインディングアッセイ]

1 週間以内に薬物を服用していない健常人より採血を行い、凝固阻止剤として 3.8%クエン酸（血液 9 に対して 1 の割合）を添加した。室温下、100g で 10 分間遠心することで多血小板血漿（PRP : platelet rich plasma）を得た。PRP を遠心して得た血小板沈渣を Dounce homogenizer でホモジナイズし、40,000g で 60 分間遠心し血小板膜を得た。得られた血小板膜は、10 mM MgCl_2 と 1 mM EGTA（エチレングリコール四酢酸）を含む 50 mM トリス塩酸緩衝液（緩衝液 1）に 1%の濃度になるように DMSO（ジメチルスルホキシド）を添加した溶液で懸濁し、 -80°C で保存した。緩衝液 1 にウシアルブミンおよび DMSO をそれぞれ 0.1%および 20% となるように添加して、被検化合物の調製液とした。この調製液で種々の濃度に希釈した被検化合物（20 μl ）を 96 穴のマルチスクリーンプレートに添加した。その後、緩衝液 1 にて希釈した 25 nM の $[\text{}^3\text{H}]\text{Ala}-(4\text{-fluoro})\text{Phe-Arg}-(\text{cyclohexyl})\text{Ala}-(\text{homo})\text{Arg-Tyr-NH}_2$ (high affinity TRAP) 80 μl を添加して良く混和した。さらに、あらかじめ調製しておいた血小板膜溶液（0.4 mg/ml）100 μl を添加して混和した後、 37°C で 1 時間インキュベーションした。反応液を吸引濾過後に、200 μl の緩衝液 1 にて三回洗浄した。その後、液体シンチレーター 30 μl を添加してトップカウンター（パッカード）によりプレートの放射活性を測定し、被検化合物存在時の放射活性から非特異的結合分を差し引いた値を、特異的結合値（化合物非存在時の結合から非特異的結合分を差し引いた値）で除することにより結合率を求め、 IC_{50} 値を算出した。なお、非特異的な結合は 10 μM の high affinity TRAP を添加した値とした。得られた結果を表 1 に示す。

<試験例 2>

[多血小板血漿を利用した血小板凝集抑制作用]

1 週間以内に薬物を服用していない健常人より採血を行い、凝固阻止剤として 3.8%クエン酸（血液 9 に対して 1 の割合）を添加した。室温下、100g で 10 分間
5 遠心することで多血小板血漿（PRP : platelet rich plasma）を得た。PRP を除去した血液をさらに 1000g で 10 分間遠心することで乏血小板血漿（PPP : platelet poor plasma）を得た。血小板数は、多項目自動血球計数装置（K4500、シスメックス）で測定し、約 30 万/ μ l となるように PRP を PPP で希釈した。血小板凝集能は、アグリゴメーター（エムシーメディカル）を用いて次のようにして調べた。PRP（175 μ l）に Fibrin 重合阻止剤として GPRP-NH₂（最終濃度 1mM、25 μ l）を添加し、さらに Ca 非含有タイロード液（コントロール）あるいは種々の濃度の被験化合物溶液（25 μ l）を添加して 37°C で 3 分間保温した後、25 μ l の最大凝集を引き起こす最小濃度のトロンビン（最終濃度 : 0.5~1.5 units/ml のうちの至適濃度）を加え血小板凝集を惹起した。実験によっては、PRP と Ca 非含有タイロード液（コントロール）あるいは種々の濃度の検体調製液をあらかじめ
15 37°C で 3 分間プレインキュベーションを行った後、血小板凝集の反応を行った。トロンビン添加後、6 分間の凝集反応を調べ、凝集曲線の曲線下面積を比較することにより抑制率を求め IC₅₀ 値を算出した。得られた結果を表 1 に示す。

<試験例 3>

20 [ラット平滑筋細胞増殖アッセイ]

雄性 SD ラット大動脈から explant 法にて血管平滑筋細胞（rSMC）を単離した。増殖培地には、10%の牛胎児血清（GibcoBRL）、ストレプトマイシンおよびペニシリンを含む DMEM 培地（Sigma）を用い、37°C、5%CO₂ 存在下で継代培養した。増殖培地にて 1×10^4 cells/ml の濃度に懸濁した rSMC 100 μ l を 96 穴プレートに加え
25 培養を開始した。三日後に DMEM 培地 100 μ l にて二回洗浄した後、培地を 0.1% アルブミンを含む DMEM 培地（飢餓培地）100 μ l に交換して血清飢餓を開始した。

血清飢餓二日後に培地を交換し、飢餓培地 80 μ l および飢餓培地にて種々の濃度に希釈した被検化合物の 10 μ l を添加し、さらに飢餓培地で溶解したトロンビン（最終濃度 0.1units/ml）10 μ l を添加してさらに 2 日間インキュベーションした。

- 5 7.5mg/ml となるように DPBS で溶解した MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide) を 20 μ l 添加し、さらに 4 時間インキュベーションを行った。培地を吸引除去して 50 μ l の 10%SDS/0.029% ammonia 溶液を添加して CO₂ インキュベーター内で 2 時間静置して細胞を完全に溶解した。細胞増殖の指標として OD590nm をプレートリーダー (EL340、BIO-TEK instruments Inc.) で測定し、コントロール OD 値（化合物非存在時の OD 値）から被検化合物存在時の OD 値を差し引いた値を、コントロール OD 値からブランク OD 値（トロンビン非刺激での OD 値）を差し引いた値で除することにより抑制率を求め、IC₅₀ 値を算出した。得られた結果を表 1 に示す。
- 10

本発明の化合物およびその塩は、試験例 1 において優れたトロンビン受容体結合能を示し、特にトロンビンの PAR 1 受容体に対して選択的な結合能を示した。また、本発明の化合物およびその塩は、試験例 2 において優れた血小板凝集抑制作用を示した。さらに、本発明の化合物およびその塩は、試験例 3 において優れた平滑筋細胞の増殖抑制作用を示した。

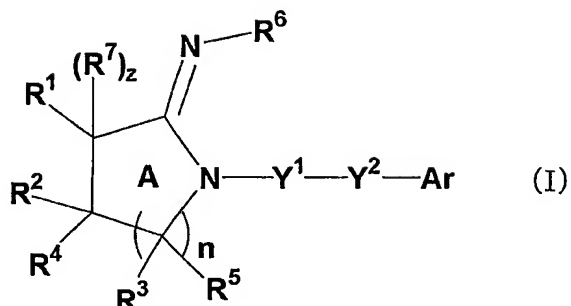
産業上の利用可能性

本発明により、前記式 (I) で表わされる新規なサイクリックアミジン誘導体およびその塩を提供することができる。そして、前記式 (I) で表わされる本発明の化合物およびその塩は、優れたトロンビン受容体拮抗作用を有し、特にトロンビンの PAR 1 受容体に対して選択的に拮抗作用を示すものである。従って、本発明の化合物またはその塩によれば、トロンビンのフィブリノーゲンをフィブリンに変換する触媒活性を阻害することなくトロンビンによる血小板凝集などの細胞応答を抑制することができ、また、冠動脈血管形成術等により血管壁に損傷が生じたときに起こる血管平滑筋増殖に対しても PAR 1 選択的阻害に基づいて抑制することが可能となる。

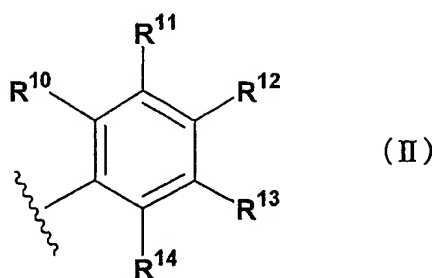
よって、本発明の化合物またはその塩は、トロンビン受容体の拮抗剤（特にトロンビンの PAR 1 受容体の拮抗剤）、血小板凝集阻害剤（抗血栓薬）、平滑筋細胞の増殖阻害剤として有用であり、また、血管形成術中または術後の再狭窄、不安定狭心症、安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈閉塞等の治療薬または予防薬として有用であり、更に、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心房細動に伴う脳塞栓症等の静脈性血栓症、糸球体腎炎症候群等の治療薬または予防薬や、抗炎症剤、抗再狭窄剤としても有用である。

請求の範囲

1. 式



- 〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^7 は同一または相異なって(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子または(4)下記置換基群 a から選ばれるいずれか 1 の基を示し、 z は 0 または 1 を示し、さらに、 R^2 と R^4 は結合して C、N および O から選ばれる 1 乃至 5 個の原子を有する 5 ～ 6 員環を形成してもよく、 R^4 および R^5 は結合により一緒になって単結合を形成してもよい； R^6 は(1)水素原子、(2) C_{1-6} アルキル基、(3)アシル基、(4)カルバモイル基、(5)水酸基、(6) C_{1-6} アルコキシ基、(7) C_{1-6} アルキルオキシカルボニルオキシ基、(8) C_{3-8} 環状アルキル基、(9)アシルオキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基または(10)それぞれ下記置換基群 e から選ばれる少なくとも 1 の基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基もしくは 5 乃至 14 員芳香族複素環式基を示し； n は 1 または 2 の整数を示し； Y^1 は単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^8-$ 、 $-CR^8R^9-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONR^8-$ または $-SO_2NR^8-$ 〔式中、 m は 1 乃至 3 の整数を、 R^8 および R^9 は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を示す〕を示し； Y^2 は単結合、O、N、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CR^8-$ 、 CR^8R^9- 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-C(=N-OR^8)-$ 〔式中、 m 、 R^8 および R^9 は前記定義と同意義を示す〕を示し；Ar は (1) 水素原子、(2) 式



- [式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は同一または相異なって(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子、(4)ニトロ基または(5)下記置換基群bから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 R^{11} と R^{12} 、または、 R^{12} と R^{13} は結合してN、SおよびOから選ばれる1乃至4個の複素原子を含有していてもよくかつ下記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい5乃至8員複素環を形成していてもよい。]で表わされる基または(3)下記置換基群gから選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。
- 10 <前記置換基群a>下記置換基群a'から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、アルキリデン基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、
- 15 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；
- <前記置換基群a'> C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8}
- 20

- 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子、 C_{3-8} 環状アルキル基、含ヘテロ環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群を示し、
- 5 更に、前記 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基は、それぞれ C_{1-6} アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレ
- 10 イド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；
- <前記置換基群b>下記置換基群b'から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル
- 15 基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至
- 20 14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；
- <前記置換基群b'> C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、シアノ基、 C_{1-6} シアノアシル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルカノイル基、ベンゾイル基、アラルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシアルキルカルボ
- 25 ニル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキルオキシ基、カルバモイル基、

- カルバモイルアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} モノアルキルアミノカルボニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-10} アルコキシアルキル基、 C_{1-10} アラルキルオキシアルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、 C_{1-6} モノアルキルアミノスルホニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基、含ヘテロ環状アミノカルボニル基、含ヘテロ環状アミノスルホニル基およびイソキサゾリニル基からなる群を示し、更に、前記5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基およびイソキサゾリニル基は、独立に、 C_{1-6} アルキル基、オキシ基、シアノ基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} ジアルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群より選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；
- <前記置換基群e> C_{1-6} アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレ

イド基、ウレニレン基、スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲン原子および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群；

<前記置換基群 f> (1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子、(4)オキソ基ならびに(5)それぞれ下記置換基群 f' から選ばれる少なくとも1の基で置換され

- 5 ていてもよい C_{1-6} アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、 C_{1-6} アルカノイル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、イミノ基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、
- 10 スルホニルアミノ基、スルホニル基、スルファモイル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

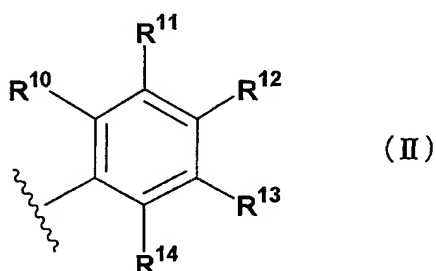
<前記置換基群 f'> C_{1-6} アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレニレン基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；

- 15 <前記置換基群 g> C_{1-6} アルキル基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群。]

- 25 で表わされる化合物またはその塩。

2. R^1 、 R^2 および R^3 は同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル

- 基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール C_{1-6} アルキル基およびアリール C_{1-6} アルキリデン基からなる群から選ばれるいずれか1の基を示し、 R^4 、 R^5 および R^7 は同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基および水酸基からなる群から選ばれるいずれか1の基を示し、 z は0または1を示し、さらに、 R^2 と R^4 は結合してC、NおよびOから選ばれる1乃至5個の原子を有する5～6員環を形成してもよく、 R^4 および R^5 は結合により一緒になって単結合を形成してもよい； R^6 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基およびアシルオキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基からなる群から選ばれるいずれか1の基を示し； n は1を示し； Y^1 は単結合または $-(CH_2)_m-$ 〔式中、 m は1乃至3の整数を示す〕を示し； Y^2 は単結合または $-CO-$ を示し； A_r は水素原子または式



- 〔式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_3-8 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、5乃至14員非芳香族複素環式基および C_{1-6} アルキルオキシカルボニルオキシ基からなる群から選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 R^{11} と R^{12} 、または、 R^{12} と R^{13} は結合して、(i) N、SおよびOから選ばれる1乃至4個の複素原子を含有していてもよく、かつ(ii) シアノ基、オキソ基ならびにそれぞれ下記置換基群 f'' ：
- <前記置換基群 f'' > C_{1-6} アルキル基、オキソ基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群；
- から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、アシ

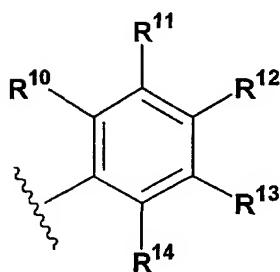
ル基、 C_{1-6} アルカノイル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、スルホニル基および5乃至14員非芳香族複素環式基からなる群から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい、5乃至8員複素環を形成していてもよい。]で表わされる基を示す、請求項1記載の化合物またはその塩。

- 5 3. Y^1 が $-CH_2-$ である請求項1記載の化合物またはその塩。
 4. Y^2 が $-CO-$ である請求項1記載の化合物またはその塩。
 5. Y^1 が $-CH_2-$ で、 Y^2 が $-CO-$ である請求項1記載の化合物またはその塩。

10

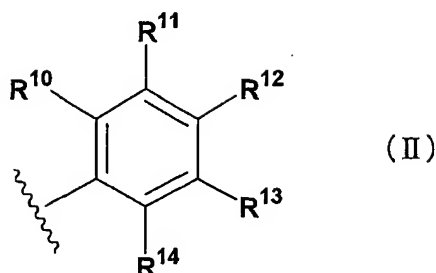
6 Y^1 が単結合で、 Y^2 が単結合で、 A_r が水素原子である請求項1記載の化合物またはその塩。

7. A_r が式



- 15 [式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は前記定義と同意義を示す。]で表わされる基である請求項1記載の化合物またはその塩。

8. R^{10} および R^{14} が水素原子である請求項7記載の化合物またはその塩。
 9. A_r が(1)式

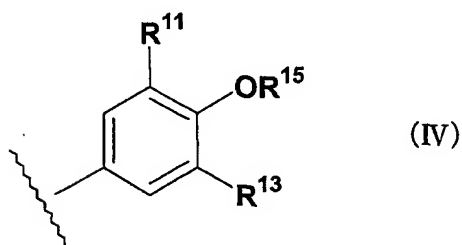


〔式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる基または(2)前記置換基群 g から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基である請求項1記載の化合物またはその塩。

5

10. R^{10} および R^{14} が水素原子である請求項9記載の化合物またはその塩。

11. Ar が式



〔式中、 R^{11} および R^{13} は前記定義と同意義を、 R^{15} は(1)水素原子または(2)下記置換基群 h から選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、 R^{11} および R^{15} は結合して前記置換基群 f から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよくN、SおよびOから選ばれる1または2個の複素原子を含有していてもよい5乃至8員複素環を形成してもよい。〕

10

＜前記置換基群 h＞下記置換基群 h' から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、 C_{1-6} アミノアルキル基、スルホニル基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、5乃至14員非芳香族複素環式基、

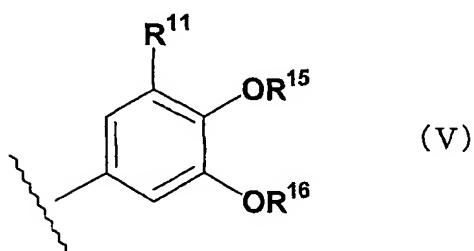
15

- C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および 5 乃至 14 員芳香族複素環式基からなる群；
 < 前記置換基群 h' > C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル
 基、オキソ基、シアノ基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アル
 カノイル基、ベンゾイル基、アラルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシアルキルカル
 5 ボニル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} カ
 ルボキシルアルキル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキルオキシ基、カルバモイル基、
 カルバモイルアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-10} アルコ
 キシカルボニル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル
 オキシ基、 C_{1-6} モノアルキルアミノカルボニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノカ
 10 ルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-10} アルコキシアルキル基、 C_{1-10}
 アラルキルオキシアルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{3-8} 環状アル
 キルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ
 基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、 C_{1-6} アルキルスルホニルア
 ミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、フェニル
 15 スルホニル基、 C_{1-6} モノアルキルアミノスルホニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミ
 ノスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5 乃
 至 14 員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5 乃至 14 員芳香
 族複素環式基、含ヘテロ環状アミノカルボニル基、含ヘテロ環状アミノスルホニ
 ル基およびイソキサゾリニル基からなる群を示し、更に、前記 5 乃至 14 員非芳
 20 香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5 乃至 14 員芳香族複素環式基
 およびイソキサゾリニル基は、独立に、 C_{1-6} アルキル基、オキソ基、シアノ基、
 アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状ア
 ルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} アルキ
 25 ルアミノ基、 C_{1-6} ジアルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシル
 アミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキル

スルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基およびC₃₋₈環状アルキル基からなる群から選ばれる少なくとも1の基で置換されているもよい。]

で表される基である請求項1記載の化合物またはその塩。

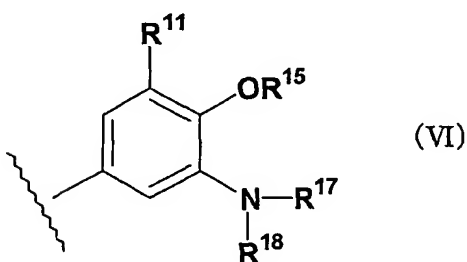
12. Arが式



10 [式中、R¹¹およびR¹⁵はそれぞれ前記定義と同意義を、R¹⁶は(1)水素原子または(2)前記置換基群hから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、R¹¹とR¹⁵、または、R¹⁵とR¹⁶が結合して前記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されているもよくN、SおよびOから選ばれる1または2個の複素原子を有しているもよい5乃至6員複素環を形成しているもよい。]

で表される基である請求項1記載の化合物またはその塩。

13. Arが式



[式中、R¹¹およびR¹⁵はそれぞれ前記定義と同意義を、R¹⁷およびR¹⁸は同一または相異なって(1)水素原子または(2)下記置換基群iから選ばれるいずれか1の基を示し、さらに、R¹¹とR¹⁵、R¹⁵とR¹⁷、R¹⁵とR¹⁸、または、R¹⁷とR¹⁸は結合して前記置換基群fから選ばれる少なくとも1の基で置換されているもよくN、SおよびOから選ばれる1または2個の複素原子を含有している

もよい5乃至8員複素環を形成してもよい。

- <前記置換基群 i> 下記置換基群 i' から選ばれる少なくとも1の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アミノアルキル基、スルホニル基、スルファモイル基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基および5乃至14員芳香族複素環式基からなる群；
- <前記置換基群 i'> C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、シアノ基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{2-7} アシル基、 C_{1-6} アルカノイル基、ベンゾイル基、アラルカノイル基、 C_{1-6} アルコキシアルキルカルボニル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキル基、 C_{1-6} カルボキシルアルキルオキシ基、カルバモイル基、カルバモイルアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} モノアルキルアミノカルボニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-10} アルコキシアルキル基、 C_{1-10} アラルキルオキシアルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、 C_{1-6} モノアルキルアミノスルホニル基、 C_{2-6} ジアルキルアミノスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基、 C_{3-8} 環状アルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基、含ヘテロ環状アミノカルボニル基、含ヘテロ環状アミノスルホニル基およびイソキサゾリニル基からなる群を示し、更に、前記5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員芳香族複素環式基

- およびイソキサゾリニル基は、独立に、 C_{1-6} アルキル基、オキシ基、シアノ基、アシル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} 環状アルキルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} ジアルキルアミノ基、 C_{3-8} 環状アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ウレイド基、ウレイレン基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニル基、スルファモイル基、ハロゲノ基および C_{3-8} 環状アルキル基からなる群から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい。]
- で表わされる基である請求項1記載の化合物またはその塩。
- 10 14. 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。
- 15 15. トロンビン受容体の拮抗剤である請求項14記載の組成物。
16. トロンビンのPAR1受容体の拮抗剤である請求項14記載の組成物。
17. 血小板凝集阻害剤である請求項14記載の組成物。
18. 平滑筋細胞の増殖阻害剤である請求項14記載の組成物。
- 15 19. 内皮細胞、繊維芽細胞、腎細胞、骨肉腫細胞、筋細胞、ガン細胞および/またはグリア細胞の増殖阻害剤である請求項14記載の組成物。
- 20 20. 血栓症、血管再狭窄、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、心疾患、播種性血管内血液凝固症候群、高血圧、炎症性疾患、リウマチ、喘息、糸球体腎炎、骨粗鬆症、神経疾患および/または悪性腫瘍の治療剤または予防剤である請求項14記載の組成物。
21. トロンビン受容体拮抗剤の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。
22. トロンビン受容体拮抗剤がPAR1受容体拮抗剤である請求項21記載の使用。
- 25 23. 血小板凝集阻害剤の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

24. トロンビン受容体が関与する疾患の患者に、治療上有効量の請求項1記載の化合物またはその塩を投与する、前記疾患の治療方法。

25. 内皮細胞、繊維芽細胞、腎細胞、骨肉腫細胞、筋細胞、ガン細胞および／またはグリア細胞の増殖性疾患を有する患者に、治療上有効量の請求項1記載の化合物またはその塩を投与する、前記疾患の治療方法。

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03949

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D207/273, A61K31/40, 31/4015, 31/4025, 31/407,
A61P7/02, 9/10, 9/12, 13/12, 19/10, 25/00, 29/00, 35/00,
43/00, 9/00, 11/00, 11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D207/273, A61K31/40, 31/4015, 31/4025, 31/407

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-509191 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 August, 1999 (17.08.99), Claims; preparation examples 78, 79; examples 23, 33 & EP 842161 A	1-23
X	US 4126613 A (Richardson-Merrell Inc.), 21 November, 1978 (21.11.78), Claims & GB 1328935 A	1-23
X	WO 00/53582 A (Suntory Ltd.), 14 September, 2000 (14.09.00), Compounds Nos. 14, 15 & EP 1176141 A	1-3, 14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
03 June, 2002 (03.06.02)

Date of mailing of the international search report
18 June, 2002 (18.06.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03949

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Kovtunenکو, V.A.; Demchenكو, A.M.; Tyłtin, A.K.; Babichev, F.S., 6, 7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazole derivatives, Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) (1986), 52(6), 647-51, particularly, 647	1-5, 7-11
X	Kovtunenکو, V.A.; Soloshonok, L.V.; Tyłtin, A.K.; Turov, A.V.; Babichev, F.S., Preparation and reactions of 1R-2-iminopyrrolidines, Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) (1986), 52(1), 63-70, particularly, 63, 66, 68	1, 2, 7-11
X	Babichev, F.S.; Kovtunenکو, V.A.; Demchenكو, A.M.; Tyłtin, A.K., The structure of the salts of 2-amino-.DELTA.1-pyrroline with benzyl chloride and alpha.-halo ketones, Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) (1986), 52(4), 398-401, particularly, 398	1-5, 7-11
X	Korbonits, Dezso; Horvath, Karoly; Gonczi, Csaba; Tamas, Jozsef, 4-Aminobutanoic amidoxime derivatives. Synthesis of 1-substituted 2-hydroximino pyrrolidines, a novel type of lactams, Acta Chim. Hung. (1984), 117(3), 239-45, particularly, 241	1, 2, 7-12
X	Langlois, Michel; Guillonneau, Claude; Tri Vo Van; Meingan, Jean Pierre; Maillard, Jacques, Synthesis of new bicyclic amidines. 1. Derivatives of imidazole, 1, 3, 4-triazole and tetrazole, J.Heterocycl.Chem. (1982), 19(1), 193-200, particularly, 194, 196	1, 2, 7-10
X	Latli, Bachir; D'Amour, Kevin; Casida, John E., Novel and Potent 6-Chloro-3-pyridinyl Ligands for the .alpha. 4.beta.2 Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor, Latli Bachir; D'Amour, Kevin; Casida, John E., Journal of Medicinal Chemistry(1999), 42(12), 2227 to 2234; compounds (6), (7)	1-3, 14
X	JP 10-509150 A (Merck & Co., Inc.), 08 September, 1998 (08.09.98), Claims; examples & EP 789571 A	1-3, 6-10, 14
X	JP 4-504709 A (SmithKline Beecham Corp.), 20 August, 1992 (20.08.92), Claims; examples & EP 364204 A	1-5, 7-10
X	Yale, Harry L.; Bristol, J.A., 1-Aralkyl-2(1H)-pyridinimines and their derivatives, J.Heterocycl. Chem. (1975), 12(5), 1027-9	1-3, 7-10
X	US 3717648 A (Sterling Drug, Inc.), 20 February, 1973 (20.02.73), Compounds of IIIA & US 3963748 A	1, 2, 7-10, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03949

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24, 25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 24 and 25 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 1-23
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

It cannot be said that the chemical structures of the claimed compounds have a common novel basic skeleton.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03949

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The subject matter of claims 1-23 is compounds represented by the general formula (I) or part of the compounds. Partial chemical structures common to these compounds are the following.

(1)

(2)

However, these partial chemical structures are not novel because JP, 10-509150, A, for example, discloses the following compounds.

(3)


(4)

Consequently, it cannot be said that the chemical structures of the compounds of the invention have a common novel basic skeleton. One invention cannot be clearly grasped from each of the claims, which describe such compounds.

On the other hand, a search was made through prior-art documents in view of the contents of the description. In part of the documents, many compounds falling within the scope of the claimed compounds were found. There also are many compounds which may fall within the scope of the claimed compounds. It is virtually impossible to thoroughly investigate and show all the documents in which those compounds are shown.

Therefore, it cannot be said that the claims comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

Additionally, in this international search report, a search was made within the range of a reasonable burden.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D207/273, A61K31/40, 31/4015, 31/4025, 31/407, A61P7/02, 9/10, 9/12, 13/12, 19/10, 25/00, 29/00, 35/00, 43/00, 9/00, 11/00, 11/06		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D207/273, A61K31/40, 31/4015, 31/4025, 31/407		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-509191 A (藤沢薬品工業株式会社) 1999. 08. 17, 特許請求の範囲、製造例 78、79, 実施例 23、33 & EP 842161 A	1-23
X	US 4126613 A (Richardson-Merrell Inc.) 1978. 11. 21, クレーム & GB 1328935 A	1-23
X	WO 00/53582 A (サントリー株式会社) 2000. 09. 14, 化合物番号 14, 15 & EP 1176141 A	1-3, 14
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 03. 06. 02	国際調査報告の発送日 13.06.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一  4P 8615 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Kovtunenکو, V. A.; Demchenko, A. M.; Tyłtin, A. K.; Babichev, F. S. 6, 7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazole derivatives, Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) (1986), 52(6), 647-51とりわけ647	1-5, 7-11
X	Kovtunenکو, V. A.; Soloshonok, L. V.; Tyłtin, A. K.; Turov, A. V.; Babichev, F. S., Preparation and reactions of 1R-2-iminopyrrolidines, Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) (1986), 52(1), 63-70とりわけ63, 66, 68	1, 2, 7-11
X	Babichev, F. S.; Kovtunenکو, V. A.; Demchenko, A. M.; Tyłtin, A. K., The structure of the salts of 2-amino-.DELTA.1-pyrroline with benzyl chloride and .alpha.-halo.ketones, Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) (1986), 52(4), 398-401とりわけ398	1-5, 7-11
X	Korbonits, Dezso; Horvath, Karoly; Gonczi, Csaba; Tamas, Jozsef, 4-Aminobutanoic amidoxime derivatives. Synthesis of 1-substituted 2-hydroximinopyrrolidines, a novel type of lactams, Acta Chim. Hung. (1984), 117(3), 239-45とりわけ241	1, 2, 7-12
X	Langlois, Michel; Guillonneau, Claude; Tri Vo Van; Meingan, Jean Pierre; Maillard, Jacques, Synthesis of new bicyclic amidines. 1. Derivatives of imidazole, 1,3,4-triazole and tetrazole, J. Heterocycl. Chem. (1982), 19(1), 193-200とりわけ194, 196	1, 2, 7-10
X	Latli, Bachir; D'Amour, Kevin; Casida, John E., Novel and Potent 6-Chloro-3-pyridinyl Ligands for the .alpha.4.beta.2 Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor, Latli, Bachir; D'Amour, Kevin; Casida, John E., Journal of Medicinal Chemistry (1999), 42(12), 2227-2234、化合物 (6)、(7)	1-3, 14
X	JP 10-509150 A (メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド) 1998. 09. 08, 特許請求の範囲、実施例 & EP 789571 A	1-3, 6-10, 14
X	JP 4-504709 A (スミスクライン・ビーチャム・コーポレイション) 1992. 08. 20, 特許請求の範囲、実施例 & EP 364204 A	1-5, 7-10
X	Yale, Harry L.; Bristol, J. A., 1-Aralkyl-2(1H)-pyridinimines and their derivatives, J. Heterocycl. Chem. (1975), 12(5), 1027-9	1-3, 7-10
X	US 3717648 A (Sterling Drug, Inc.) 1973. 02. 20, IIIAの化合物 & US 3963748 A	1, 2, 7-10, 14

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 24, 25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 24, 25 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☒ 請求の範囲 1-23 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

本願発明化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第I欄の2. について

請求の範囲1-23の発明は、一般式(I)で表される化合物又はその一部の化合物の発明であるが、同化合物に共通する部分化学構造は、



であるところ、例えば、特表平10-509150号公報には、



なる化合物が記載されていることからみて、上記部分化学構造は新規なものであるとはいえない。してみれば、本願発明化合物は、その化学構造において、共通する新規な基本骨格を有しているものとはいえず、このような化合物を記載する上記請求の範囲各項からは、一の発明を明確に把握することができない。

一方、本願明細書の記載内容に照らし、先行技術文献調査を試みたが、その調査の一部において、すでに、本願発明化合物に該当する化合物が多数発見され、他にも、本願発明化合物に該当する可能性のある化合物が多数存在しており、これらの化合物を記載する文献を全て精査の上、提示することは、實際上、不可能である。

したがって、上記請求の範囲は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしているとはいえない。

なお、この国際調査報告では、合理的な負担の範囲内で、調査を行った。